

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1943

THESE

N° 143

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

par

Lucienne CORRE

Interne des Hôpitaux de Paris

Née le 13 juin 1908, à Briare (Loiret).

Présentée et soutenue publiquement le 21 JUIN 1943 19

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES
SUR LA
PATHOGÉNIE DES INFECTIONS
A COLIBACILLES

Travail de l'Institut Pasteur de Garches

Président : M. LEMIERRE, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1943

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : CORRE.

Prénom : Lucienne.

Date de soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

CORRE (Lucienne). — Recherches expérimentales sur la pathogénie des infections à colibacilles. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 104 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1943, N°).

CORRE (Lucienne). — Recherches expérimentales sur la pathogénie des infections à colibacilles. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 104 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1943, N°).

CORRE (Lucienne). — Recherches expérimentales sur la pathogénie des infections à colibacilles. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 104 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1943, N°).

CORRE (Lucienne). — Recherches expérimentales sur la pathogénie des infections à colibacilles. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 104 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1943, N°).

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1943

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

par

Lucienne CORRE

Interne des Hôpitaux de Paris

Née le 13 Juin 1908, à Briare (Loiret).

Présentée et soutenue publiquement le 19 ..

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES
SUR LA
PATHOGÉNIE DES INFECTIONS
A COLIBACILLES

Travail de l'Institut Pasteur de Garches

Président : M. LEMIERRE, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1943



LE DOYEN BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale ..	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie ..	LIAN.
Pathologie expérimentale comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie ...	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
Hygiène et clinique de la première enfance ..	FIESSINGER.
Clinique des maladies des enfants	HARVIER.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	P.-VALLERY-RADOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	CATHALA.
Clinique des maladies du système nerveux	Robert DEBRE.
Cliniques des maladies infectieuses	LEVY-VALENSI.
Clinique chirurgicale	GOUGEROT.
Clinique ophtalmologique	GUILLEMIN.
Clinique urologique	LEMIERRE.
Clinique d'accouchements	CADENAT.
Clinique gynécologique	MONDOR.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	QUENU.
Clinique thérapeutique médicale	BROCQ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	VALETTE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	CHENASSÉ.
Clinique propédeutique	COUVELAIRE.
Clinique de la Tuberculose	LEVASSEUR.
Clinique chirurgicale orthopédique	PORTES.
Clinique de cardiologie	BOCCOTOT.
Clinique de neuro-chirurgie	LEVEUF.
Assistance Médico-sociale	LOEPER.
Professeurs sans chaire	LEMAITRE.
	SENEQUE.
	M. VIGARIET.
	TROISIER.
	SAUTIER.
	DONZEL OT.
	Clovis VINCENT.
	N...
	DOGNON.
	HAZARD.
	JAYLE.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.			MM.		
AMELINE	Pathologie	chirur-	DE GENNES	Pathologie	médi-
	cale.			cale.	
BARIETY	Pathologie	médi-	JOANNON	Hygiène	
	cale.		LACOMME	Obstétrique.	
BESANÇON Justin..	Hydrologie.		LANTUEJOUL	Obstétrique.	
BONNET	Bactériologie		LAVIER	Parasitologie.	
BOULIN	Pathologie	médi-	LELONG	Pathologie	médi-
	cale.			cale.	
BROUET	Pathologie	médi-	LEMAIRE	Pathologie expéri-	
	cale.			mentale.	
BULLIARD	Histologie.		LENEGRE	Pharmacologie.	
CACHERA	Pathologie	médi-	Mlle J. LEVY	Pathologie	médi-
	cale.			cale.	
CORDIER	Anatomie.		MARCHAL	Pathologie	chirur-
COSTE	Pathologie	médi-		gicale.	
	cale.		MENEGAUX	Pathologie	médi-
JOUVELAIRE (Roger)	Urologie.			cale.	
DELAHUE	Anatomie patholo-		MOLLARET	Pathologie	médi-
	gique.			cale.	
DELAY	Pathologie	médi-	MOUQUIN	Pathologie	chirur-
	cale.			gicale.	
DESGREZ (H.)	Physique.		PATEL	Ophtalmologie.	
DESOILLE	— Médecine légale.			Physiologie.	
DIGONNET	Obstétrique.		RENARD	Pathologie	chirur-
DOGNON	Physique.			gicale.	
FEVRE	Pathologie	chirur-	RICHET		
	gicale.				
FUNCK-BRENTANO	Pathologie	chirur-	SICARD	Pathologie	médi-
	gicale.			cale.	
GALLIARD	Parasitologie.		SOULIE	Obstétrique.	
GARCIN	Pathologie	médi-	SUREAU	Pathologie	médi-
	cale.			cale.	
Mlle GAUTHIER-	Anatomie patholo-		TURPIN	Pathologie	chirur-
VILLARS	gique.			gicale.	
			WILMOTH	Pathologie	médi-
				cale.	

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie	HUGUENIN	Anatomie Patholo-
	gicale.		gique.
CHAILLEY-BERT ..	Physiologie.	LE LORIER	— Obstétrique.
SUENIOT	Obstétrique.	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
HEITZ-BOYER ...	Pathologie	PIEDELIEVRE ...	Médecine légale.
	gicale.	VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGRÈGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgi- cale.
BRULE		GATELLIER ...	
LAROCHE Guy		de GAUDART	
MOREAU		d'ALLAINES .	
SEZARY		MOULONGUET	
		MOURE	

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
N...	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.
H...	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les options émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON PERE

A MA MERE

A MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE
Monsieur le Professeur ANDRÉ LEMIERRE
Professeur de Clinique des Maladies Infectieuses
Membre de l'Académie de Médecine

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur GUILLAIN

Professeur de Clinique
des Maladies du Système nerveux
Membre de l'Académie de Médecine

A Monsieur le Professeur G. RAMON
Directeur de l'Institut Pasteur de Garches
Membre de l'Institut
Membre de l'Académie de Médecine

A Monsieur le Professeur A. BOIVIN
Sous-Directeur de l'Institut Pasteur de Garches
Membre de l'Académie de Médecine

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage :

Monsieur le Professeur ACHARD

Monsieur le Professeur LENORMANT

Monsieur le Docteur PAGNIEZ

Externat :

1934. Monsieur le Docteur MARTIN

Monsieur le Docteur BRAINE

1935. Monsieur le Docteur PAGNIEZ

1936. Monsieur le Professeur LEMIERRE

Internat provisoire :

1938. Monsieur le Docteur LAMBLING

Internat :

1939. Monsieur le Professeur Agrégé ECALLE

1939. 1940. Monsieur le Professeur GUILLAIN

1941. Monsieur le Docteur KOURILSKY

1942. Monsieur le Professeur LEMIERRE

A MES MAITRES

MM. les Professeurs agrégés JOANNON, GARCIN,
MOLLARET.

M. le Docteur LAPORTE

Médecin des Hôpitaux

M. le Docteur REILLY, Chef de Laboratoire
de l'Hôpital Claude-Bernard

MM. les Docteurs PLICHET, REGAUD, LAPLANE.

INTRODUCTION

La question des infections à colibacilles est encore obscure et complexe. Le problème de l'origine du colibacille pathogène n'a jamais été résolu bactériologiquement. C'est pourquoi nous avons pensé qu'il pouvait être intéressant de s'attacher à cette étude.

Notre Maître. M. le Professeur Lemierre, qui a toujours été pour nous un guide sûr au cours des différentes étapes de nos études médicales, nous a encouragée dans cette voie dès qu'il eut connaissance de notre projet. Son expérience et ses observations nous ont fourni les principaux éléments cliniques de notre travail.

Nous exprimons ici notre respectueuse reconnaissance à M. le Professeur Ramon qui nous a accueillie à l'Institut Pasteur de Garches avec tant de bienveillance. C'est sous l'inspiration et sous la direction de M. le Professeur Boivin que nous avons pu mener à bien nos recherches bactériologiques. Il nous est particulièrement agréable de lui exprimer ici notre gratitude et notre reconnaissance.

La plupart de nos observations ont été recueillies parmi les malades du service de notre maître, M. le Docteur Kourilsky. Nous sommes heureuse de le remercier pour la facilité avec laquelle nous avons pu, avec lui, réunir l'observation clinique et le travail de laboratoire.

Nos remerciements vont aussi à notre maître, M. le Docteur Lambling, qui nous a permis d'étudier une

malade de son service de consultation de l'hôpital Necker; et à M. le Professeur agrégé Lantuéjoul, dont l'une des malades hospitalisée à la Maternité de Tarnier a fait l'objet d'une de nos observations.

Enfin, nous n'oublierons pas l'aide précieuse que nous a apportée M^{me} Lehoul dans notre travail à l'Institut Pasteur de Garches.

*
**

« Colibacillose » est un terme trop souvent employé qui ne correspond à rien de précis. Certes, il existe de véritables infections à colibacilles, qu'elles soient localisées ou généralisées. Mais trop d'erreurs cliniques et bactériologiques sont cachées sous le nom de « colibacillose ».

Sans parler de ce diagnostic trop facilement porté lorsqu'il s'agit d'une affection bâtarde, intestinale ou autre, il est fréquent encore de voir appliquer pendant des mois un prétendu traitement anticolibacillaire lors d'une affection urinaire, par exemple, alors qu'aucun examen bactériologique n'a été effectué.

A propos de cette affection dont on parle beaucoup, il nous a donc paru intéressant de chercher à délimiter le cadre de ce qui revient au colibacille d'une façon certaine. Il ne s'agit d'ailleurs là que d'un chapitre préliminaire à notre travail.

Nous nous sommes attachée davantage à étudier la nature exacte de l'agent causal. Les colibacilles font partie d'un groupe bactérien extrêmement hétérogène. De nombreux travaux de classification ont été entrepris, basés notamment sur les caractères biochimiques des colibacilles, mais ne permettant pas d'individualiser tous les différents germes; or, depuis les travaux de M. A. Boivin isolant l'antigène glucido-lipidique colibacillaire, nous sommes en possession d'une mé-

thode spécifique permettant d'individualiser les différents types de colibacilles.

C'est cette méthode que nous avons employée pour étudier quelques points relatifs à la pathogénie des infections à colibacilles. La théorie invoquant le point de départ intestinal de l'infection et sa propagation par voie sanguine est généralement admise en France. Par contre, à l'étranger, la plupart des auteurs restent sceptiques. Et d'ailleurs aucune preuve bactériologique n'a jamais été apportée de ces faits. C'est donc plus spécialement sur ce point qu'ont porté nos recherches.

Notre travail comprend trois parties :

Dans la première, nous examinons brièvement les aspects cliniques que peuvent réaliser les colibacilles infectant l'organisme.

Dans la deuxième partie, nous étudions les caractères bactériologiques des représentants du groupe des colibacilles, et nous exposons les notions d'acquisition récente relatives aux antigènes colibacillaires.

La troisième partie de notre travail est consacrée aux résultats de nos recherches expérimentales. Mettant en œuvre le caractère spécifique des antigènes colibacillaires, nous avons cherché si le colibacille particulier qu'on a pu isoler des urines d'un malade n'est pas susceptible d'être retrouvé avec ses caractères propres dans les matières fécales du sujet. Avant d'aborder ce problème, nous avons dû établir la composition de la flore intestinale colibacillaire du sujet normal et ses variations possibles.

Ce travail ne constitue qu'une contribution à l'étude des nombreux problèmes biologiques et thérapeutiques susceptibles d'être posés à propos des infections à colibacilles.

ETUDE CLINIQUE DES INFECTIONS A COLIBACILLES

Les aspects cliniques réalisés par les infections à colibacilles sont extrêmement variables. L'infection peut être localisée ou généralisée. Elle peut être aiguë ou chronique. Elle ne revêt jamais un caractère absolument spécifique.

Il n'est pas dans notre intention de rappeler toute la symptomatologie des infections colibacillaires. Cette étude nous éloignerait du but que nous nous sommes proposé; mais nous voudrions seulement, dans ce chapitre préliminaire, attirer l'attention sur quelques points particuliers et distinguer notamment quels sont les états pathologiques qui, dans l'état actuel de nos connaissances, peuvent être rangés avec certitude dans le cadre des infections colibacillaires. Nous verrons aussi quels sont les éléments de diagnostic qui peuvent permettre d'affirmer que le colibacille est bien en cause dans la maladie.

Un seul point commun semble relier les diverses manifestations pathologiques déterminées par le colibacille : l'existence de troubles intestinaux éloignés ou récents, qu'on retrouve dans la plupart des observations rapportées, notamment lorsqu'il s'agit de formes aiguës. L'apparition des signes généraux d'infection a été précédée de douleurs intestinales, de constipation ou de diarrhée. Parfois, et surtout dans les formes chroniques, les manifestations intestinales sont moins bruyantes, mais cependant l'interrogatoire ré-

vèle un passé digestif dans lequel la constipation représente l'élément majeur.

Ces troubles intestinaux prémonitoires constituent, au début, le seul signe qui pourrait orienter vers une affection à colibacilles. Encore est-il qu'il n'existe pas toujours. Et c'est le plus souvent par hasard, à la faveur d'un examen systématique complet, que les recherches bactériologiques mettent en évidence l'agent causal de la maladie. Nous verrons d'ailleurs combien ces résultats d'enquête bactériologique doivent être sévèrement discutés lorsqu'il s'agit de colibacilles.

Si l'on admet que le colibacille peut traverser la muqueuse intestinale à la faveur d'altération de celle-ci, sa présence dans le sang devrait être fréquemment observée. Or, on reste étonné de la rareté des septicémies colibacillaires. C'est que, comme le précise bien Roch dans son mémoire de 1938 sur les colibacillémies, il faut considérer que le passage du colibacille dans le sang n'est suivi généralement que d'une bactériémie très passagère. Il faut, pour qu'il y ait septicémie au sens clinique du terme, soit que l'organisme se trouve en proie à une race particulièrement virulente, soit bien plutôt qu'il se trouve affaibli par un état infectieux antérieur.

Cependant, des septicémies colibacillaires authentiques existent bien, mais elles sont rares. Des observations en ont été rapportées par Widal et Lemierre; Widal, Lemierre et Brodin; Lemierre, Augier et Mahoudeau. Les formes cliniques observées étaient très polymorphes. Tantôt il s'est agi de formes légères avec quelques poussées fébriles; tantôt une fièvre continue faisait penser à la possibilité d'une fièvre typhoïde; tantôt un début brusque avec grand frisson et ascension thermique à 40° ouvrait la scène; quoi qu'il en soit, seule l'hémoculture a permis de diagnostiquer la septicémie colibacillaire. Mais encore faut-il que pour donner un résultat valable l'hémoculture soit

pratiquée dans de bonnes conditions. C'est au moment d'un frisson, au début d'un accès fébrile, que le sang doit être prélevé si l'on veut y déceler le colibacille. Si un premier résultat demeure négatif, il faut répéter les hémocultures : c'est seulement de cette façon qu'on pourra surprendre le germe infectant dans le sang circulant.

L'évolution des septicémies colibacillaires est elle-même très variable. Parfois, mais rarement, comme c'est le cas dans l'observation rapportée par Lemierre et Rivalier, en 1924, le colibacille ne dépasse pas l'étape sanguine. L'étape urinaire du syndrome entéro-rénal fait défaut; mais le plus souvent, à moins de septicémies foudroyantes dans lesquelles la mort survient avant toute localisation secondaire, des foyers métastatiques apparaissent capables de fournir une nouvelle preuve de la nature colibacillaire, de la septicémie. Ces localisations secondaires se fixent électivement au niveau des voies urinaires ou des voies biliaires, le colibacille étant éliminé par les urines et par la bile. Il ne s'agit pas là de simple passage du germe, mais de véritables suppurations comme en témoigne le pus rencontré dans les urines des pyélonéphrites. En dehors de ces localisations habituelles, des foyers métastatiques pulmonaires et pleuraux semblent assez fréquents; mais s'il est aisé de reconnaître le colibacille dans un liquide pleural purulent, l'examen des crachats n'apporte par contre aucun élément de diagnostic sûr, étant donné la flore polymorphe que l'on peut rencontrer dans l'expectoration.

Plus rarement, c'est au niveau des voies génitales qu'apparaissent les foyers métastatiques de la septicémie colibacillaire. C'est ainsi qu'on peut voir survenir des prostatites, des orchio-épididymites. Enfin, quelques cas de méningites à colibacilles, exceptionnellement d'endocardites, ont été signalés.

Lorsque le colibacille a pu être isolé de ces foyers

secondaires d'infection. le diagnostic de la septicémie colibacillaire se trouve confirmé, mais il n'en est pas toujours ainsi, notamment lorsque le foyer n'est pas accessible aux investigations. Or le seul fait clinique de l'apparition de foyers métastatiques est commun à la plupart des septicémies à pyogènes et n'est pas l'épanage des septicémies à colibacilles. C'est donc, en fin de compte, à l'hémoculture seule qu'on doit recourir dans ces cas pour confirmer l'origine colibacillaire de l'infection.

C'est dire l'importance, la nécessité d'une critique sévère des résultats de l'hémoculture. On sait, en effet, combien il est fréquent de rencontrer dans le sang des « microbes de sortie », germes saprophytes devenus pathogènes à l'occasion d'un état morbide intercurrent. Or ce fait ne saurait mieux s'appliquer qu'au colibacille intestinal. Le colibacille isolé dans le sang peut n'être qu'un microbe banal associé à l'agent pathogène véritable de la maladie : bacille d'Eberth, streptocoque, *B. perfringens*, ou autre... C'est le cas des observations rapportées par Roch en 1938, relatives pour la plupart à des malades du service du Professeur Lemierre. Dans plusieurs de ces cas le colibacille a été retrouvé dans le sang associé à d'autres microbes infectants. C'est notamment au cours d'érysipèles que le colibacille a été isolé dans une hémoculture à côté d'un streptocoque ou d'un entérocoque. Le colibacille s'est d'ailleurs révélé persistant à plusieurs examens successifs. Dans deux autres cas, c'est au cours d'une pneumonie et pendant l'évolution d'une agranulocytose que le colibacille a été trouvé dans le sang. En présence d'une septicémie à colibacilles, on peut donc se demander si un autre germe, maintenant disparu, n'est pas venu lui frayer la route et si le colibacille ne constitue pas un « germe de sortie » au cours d'une maladie débilitante.

Il semble, par contre, qu'on puisse considérer

comme indiscutable une septicémie à colibacilles apparaissant secondairement à un foyer suppuré local colibacillaire. C'est le cas de la généralisation d'une infection urinaire. C'est aussi le cas d'une observation rapportée par Lemierre d'une septicémie colibacillaire consécutive à un phlegmon de la fosse ischio-rectale dont le pus renfermait des colibacilles.

Nous voyons donc avec quelle réserve il faut accepter le diagnostic de septicémie colibacillaire, même lorsqu'elle évolue avec des manifestations bruyantes.

Mais le plus souvent le passage du colibacille dans le sang s'effectue d'une façon latente; tout au moins l'hémoculture n'a pas pu saisir le germe et seule la localisation secondaire attire l'attention. Elle apparaît comme manifestation première et c'est pour cette raison que son origine reste discutée.

Les localisations du colibacille, de beaucoup les plus fréquentes, sont celles qui se font au niveau des voies urinaires. La pyélonéphrite aiguë réalise le type le plus courant de l'infection colibacillaire. On connaît la disposition particulière que crée l'état gravidique pour favoriser l'apparition d'une pyélonéphrite. C'est après un épisode intestinal net ou bâtarde que surviennent des frissons, de la fièvre, des douleurs lombaires et parfois des signes de cystite. Il faut reconnaître que le plus souvent des signes généraux sont annonciateurs de l'infection et il est rare d'être attiré d'emblée vers une atteinte des voies urinaires inférieures. Donc ici encore les faits cliniques sont en faveur de l'origine intestinale des troubles et de la propagation du colibacille par voie sanguine. En pleine évolution, la preuve de l'infection colibacillaire est apportée par l'examen des urines. Celles-ci sont franchement troubles. Elles contiennent du pus et des colibacilles. Mais sur ce point encore, on ne saurait assez répéter quelles réserves doivent être apportées dans l'interprétation des résultats d'examen d'urines. La

simple constatation d'urines troubles ne signifie pas à beaucoup près qu'il s'agit d'urines infectées. La sédimentation des divers sels urinaires peut être une cause d'erreur grossière. C'est dire qu'il faudra toujours recourir à l'examen microscopique des urines, lesquelles devront toujours être recueillies avec les précautions indispensables. Le prélèvement doit être pratiqué par cathétérisme et les urines doivent être recueillies dans un flacon stérile, pour éliminer tout apport extérieur de germes. L'examen doit être pratiqué le plus rapidement possible car le colibacille se développe vite dans les urines et la quantité de germes constatée perdrait toute sa signification s'il en était autrement. Trop souvent encore des résultats d'examens d'urines font mention de colibacilles alors que le prélèvement n'a pas été effectué par sondage et même parfois a porté sur des urines de 24 heures!

Pour affirmer l'existence d'une pyélonéphrite, il faut, à l'examen microscopique du culot de centrifugation des urines, constater, à côté des colibacilles, la présence d'assez nombreux polynucléaires attestant qu'il y a bien suppuration des voies urinaires et qu'il ne s'agit pas d'une simple bactériurie transitoire correspondant seulement au passage du germe. Enfin, pour déterminer exactement la nature des germes trouvés à l'examen direct des urines, il importe de pratiquer une culture et de rechercher les principales réactions des colibacilles. C'est que, en effet, des pyélonéphrites peuvent être causées par d'autres germes que les colibacilles; et cet examen minutieux des urines prend encore plus d'importance lorsqu'il s'agit d'infections chroniques des voies urinaires. Dans ce dernier cas, outre l'atteinte de l'état général, les troubles de la miction et les caractères des urines sont bien souvent les seuls symptômes. Certes, les explorations urinaires sont mises en œuvre pour déceler une cause locale qui intervient fréquemment dans le

caractère chronique de ces infections. Mais l'examen bactériologique des urines peut être d'un puissant secours dans la recherche de cette cause. Il importe derrière le colibacille de savoir déceler dans les urines des germes associés, notamment le bacille de Koch, assez souvent responsables de la prolongation de l'infection.

La question des pyélonéphrites du nourrisson est le meilleur exemple de la valeur qu'on peut attendre d'un examen bactériologique soigneux des urines. Elles sont fréquentes, peut-être en raison des troubles intestinaux que présente facilement le nourrisson; mais ici aucun signe ne vient attirer l'attention sur l'atteinte possible des voies urinaires; et, au cours d'une infection qui ne fait pas sa preuve, seul, c'est l'examen systématique des urines, effectué dans de bonnes conditions, qui permet d'en affirmer la nature colibacillaire.

En dehors des voies urinaires, les localisations du colibacille semblent se faire assez fréquemment au niveau des voies biliaires; mais dans ce cas, le contrôle bactériologique n'est pas aisé; au cours d'une cholécystite, seul l'examen de la bile retirée par tubage duodénal permet d'affirmer l'origine colibacillaire de l'infection. Encore faut-il s'assurer de toutes les précautions indispensables pour le prélèvement.

Les localisations génitales du colibacille sont plus fréquentes qu'on ne le pensait généralement. La découverte des colibacilles dans les écoulements urétraux, dans les sécrétions prostatiques, a permis de rapporter à leur véritable cause des infections génitales telles que orchio-épididymites ou prostatites. Chez la femme, les localisations colibacillaires génitales ne seraient pas rares; mais leur confirmation bactériologique n'est guère possible en raison de la flore polymorphe rencontrée dans les sécrétions vaginales. Quant à l'infection puerpérale colibacillaire, elle de-

meure exceptionnelle. La porte d'entrée utérine ne peut que très rarement être démontrée. Les infections post-gravidiques à colibacilles trouvent plus vraisemblablement leur origine dans une altération intestinale.

Parmi les localisations de l'infection colibacillaire, plus particulières sont les localisations méningées, dont quelques cas ont été rapportés dans la littérature médicale. A vrai dire, il s'agit rarement de manifestations isolées; mais plutôt d'un foyer secondaire à une septicémie. C'est ainsi que le cas rapporté dans la thèse de Lemierre est consécutif à une infection puerpérale colibacillaire. Or le colibacille isolé des méninges, tout aussi bien que le colibacille isolé du sang, furent agglutinés au 1/50^e par un sérum antibactérien préparé à partir du colibacille sanguin. Dans une observation de méningite aiguë à colibacilles, Braillon et Merle rapportent que le séro-diagnostic se révéla positif à 1/1000 avec le colibacille isolé du liquide céphalo-rachidien, alors qu'il demeurerait négatif avec un type quelconque de *B. coli communis*.

Nous verrons, dans l'exposé de notre travail, combien dans des cas semblables la méthode d'individualisation des colibacilles que nous employons pourrait rendre de services pour comparer entre eux les divers colibacilles isolés de plusieurs foyers d'infection.

Telles sont les principales manifestations pathologiques dans lesquelles les recherches bactériologiques permettent d'affirmer l'origine colibacillaire.

Quant au rôle que pourrait éventuellement jouer le colibacille dans les entérites de l'adulte et du nourrisson, il demeure encore fort incertain. S'agit-il d'une race spéciale de colibacille pathogène, ou bien, au contraire, sont-elles dues à un tout autre germe? Dans l'état actuel de nos connaissances il n'est pas possible de trancher la question.

D'après cette brève revue des divers aspects clini-

ques que peuvent revêtir les infections colibacillaires, nous avons vu combien sont disparates les manifestations pathologiques causées par ces germes. Nous allons voir maintenant combien les colibacilles sont eux-mêmes polymorphes.

ETUDE BACTERIOLOGIQUE DES COLIBACILLES

Le groupe des colibacilles comprend de très nombreux germes. Depuis longtemps, l'étude de leurs propriétés biochimiques avait permis de définir de multiples variétés parmi ces germes. Actuellement, des méthodes bactériologiques nouvelles conduisent à reconnaître l'existence d'innombrables types de colibacilles absolument distincts les uns des autres.

Au sens le plus large du terme, les colibacilles représentent l'un des 4 constituants du groupe entérique, à côté des *Salmonella*, des dysentériques et des *Proteus*. Toutes ces bactéries présentent des caractères généraux semblables : ce sont des bacilles non sporulés qui se décolorent par la méthode de Gram et qui sont aérobies-anaérobies facultatifs. On les rencontre dans l'intestin de l'homme et des animaux, soit à l'état de germes saprophytes : c'est le cas des colibacilles et des *Proteus*; soit à l'état de germes pathogènes : c'est le cas des *Salmonella* et des dysentériques. En dehors de cet habitat intestinal qui est le plus commun, on peut rencontrer également les germes du groupe entérique dans le sol, dans l'eau, dans le lait, dans les coquillages, etc.

CARACTÈRES GÉNÉRAUX DES COLIBACILLES

Les diverses variétés du groupe des colibacilles présentent un certain nombre de caractères communs.

Ce sont des bacilles courts, de 1 à 5 μ qui, dans les cultures jeunes, sont habituellement mobiles et qui ne sont pas encapsulés dans les conditions ordinaires. Ils se décolorent par la méthode de Gram.

Les colibacilles croissent rapidement et facilement sur les milieux usuels. La température optimum est de 37°. mais les températures limites permettant le développement sont très espacées : de 10° à 50°. Le P.H. optimum est de 7, mais les germes présentent une tolérance considérable en plus ou en moins. Sur bouillon ordinaire, on constate un trouble uniforme et intense. Sur gélose inclinée, la culture est humide, profuse, légèrement surélevée. Les caractères spéciaux des colibacilles résident surtout dans leurs propriétés biochimiques et particulièrement dans l'action de ces bactéries sur les hydrates de carbone. Les colibacilles font fermenter presque tous les hydrates de carbone avec production d'acides et de gaz. La fermentation du lactose est considérée comme étant le caractère essentiel des colibacilles. Ils font également fermenter énergiquement le glucose. La fermentation du saccharose est moins fréquemment obtenue. Quant à leur action sur les protides, les colibacilles ont la propriété de former rapidement de l'indol dans les milieux peptonés. Ils ne liquéfient pas la gélatine en général.

L'ensemble des caractères généraux que nous venons d'exposer permet donc de différencier les germes du groupe colibacille des bactéries voisines du groupe entérique : les *Salmonella* et les Dysentériques ne font pas fermenter le lactose; les *Proteus* liquéfient la gélatine.

DIFFÉRENTS TYPES DE COLIBACILLES

Parmi les représentants du groupe colibacille, le premier type fut individualisé par Escherich, en 1885, et est connu depuis lors sous le nom de *B. coli communis*. L'étude des réactions biochimiques et, en

particulier, le comportement des colibacilles à l'égard du saccharose et de la gélatine, la production ou la non production de l'indol en milieu peptoné, ont conduit à distinguer plusieurs variantes biochimiques du *B. coli communis*. Ce dernier fait fermenter le glucose et le lactose, mais ne fait pas fermenter le saccharose. Au contraire, d'autres types de colibacilles ont le pouvoir de fermenter le saccharose, et, parmi eux, on a pu isoler 3 types caractérisés : le *B. coli communior* qui donne la réaction de l'indol ; le *B. lactis aerogenes* (Escherich, 1885) et le *B. coli cloacae* (Jordan, 1890), qui ne produisent pas d'indol et qu'on distingue entre eux par leur action sur la gélatine, celle-ci n'étant liquéfiée que par le *B. cloacae* : ce dernier germe n'appartient d'ailleurs pas au groupe des colibacilles d'une façon bien déterminée, mais il reste cependant étroitement en rapport avec lui.

Outre leur différence d'action sur le saccharose, le *B. coli communis* et le *B. lactis aerogenes* se distinguent l'un de l'autre par d'autres réactions chimiques.

Les principales de ces réactions sont la réaction du Rouge de Méthyle et la réaction de Vosges-Proskauer.

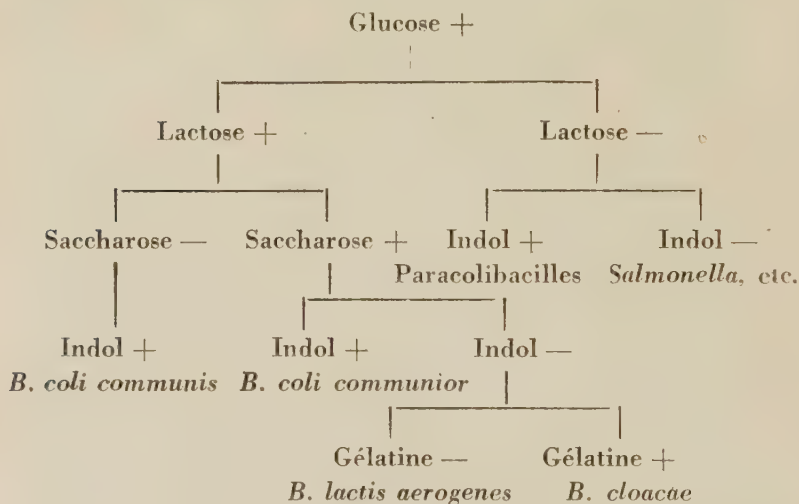
La réaction du rouge de méthyle s'obtient en ajoutant à une culture de colibacilles en milieu glucosé âgée de 3 à 5 jours, quelques gouttes du colorant indicateur rouge de méthyle. La culture se colore en rouge vif s'il s'agit de *B. coli communis*.

La réaction de Vosges-Proskauer est basée sur la faculté que présente un germe de produire de l'acétylméthylcarbinol pendant la fermentation du glucose. Si, à une culture de colibacilles de 3 à 5 jours on ajoute un volume égal de solution de potasse à 10 %, on obtient une coloration rose éosine s'il s'agit d'un *B. lactis aerogenes*, alors qu'on n'obtient aucune coloration avec le *B. coli communis*.

Outre ces quatre types principaux de colibacilles, on peut ranger à leur côté des germes voisins, connus

sous le nom de *Paracolibacilles*, qui n'ont pas la propriété fondamentale de fermenter le lactose, mais qui se rapprochent des colibacilles par beaucoup d'autres points, en particulier en donnant la réaction de l'indol. Ils sont intermédiaires entre les colibacilles et les Paratyphiques, mais ils sont plus étroitement liés aux premiers.

D'après ce qui précède, la parenté des différents types de colibacilles peut être représentée dans le tableau suivant :



CLASSIFICATION DES COLIBACILLES

Dès que fut connue la pluralité des types répondant au groupe des colibacilles, de multiples essais de classification furent entrepris dans tous les pays.

D'après le tableau précédent, il est évident que le pouvoir de fermenter le lactose, le glucose, le saccharose, le pouvoir de produire de l'indol et de liquéfier la gélatine, ont beaucoup de valeur pour classer les colibacilles. Mais il existe beaucoup d'autres types que ceux que nous avons déjà énumérés.

Au fur et à mesure des travaux de classification poursuivis sur des bases biochimiques, de nouveaux types de colibacilles ont été isolés : le *B. Néapolitanus* de Flugge qui fait fermenter le saccharose, mais qui n'est pas mobile; le *B. Acidi lactici* qui reste sans action sur le saccharose, mais qui, contrairement au *B. coli communis*, ne fait pas fermenter la salicine. (Parmi les essais successifs de classification, certains auteurs ont rangé, en outre, dans le groupe des colibacilles, le pneumobacille de Friedlander, le faisant figurer dans le sous-groupe des germes encapsulés. Il en est ainsi dans le récent *Manual of Determinative Bacteriology*, de Bergen, de 1939; mais pour la grande majorité des bactériologistes, ce germe est absolument exclu du groupe des colibacilles.)

Mac Conkey fut le premier à isoler quatre groupes de germes basés sur la motilité, la réaction de l'indol, la réaction de Vosges-Proskauer, l'action sur la gélatine et l'inuline. Il reconnaît 36 types divers de colibacilles appartenant à ces quatre groupes.

Mackie, étudiant les colibacilles des matières fécales et des urines, reconnaît aussi quatre groupes principaux, qu'il subdivise en 73 types.

Winslow propose une classification plus précise en
tenant compte du rapport des gaz $\frac{\text{CO}^2}{\text{H}^2}$ dégagés lors
de la fermentation des sucres par les différents types de colibacilles.

Lévine attache une grande importance aux réactions du Rouge de Méthyle et de Vosges-Proskauer pour classer ses espèces étudiées.

Il serait trop long d'exposer ici les innombrables travaux entrepris pour classer les colibacilles d'après leurs réactions biochimiques. Il faut retenir que, en dehors du pouvoir de fermentation des hydrates de carbone, les tests le plus souvent employés sont : la

réaction de l'indol, la réaction du rouge de méthyle, la réaction de Voges-Proskauer et l'action sur la gélatine.

En groupant de diverses manières les réponses à chacune de ces réactions, on a pu individualiser autant de types différents de colibacilles.

Les auteurs sont arrivés à établir des sous-groupes plus ou moins nombreux; mais toujours, parmi les germes qu'ils ont étudiés, des formes non classées sont restées en suspens.

La classification, nous le voyons, demeure donc très difficile. Etant donné la grande différence d'action des divers types de colibacilles sur les différents sucres, sur les différents polyalcools, le nombre de groupes établis serait presque infini si on voulait bien employer un très grand nombre de ces réactifs. L'expérience a montré qu'on pourrait multiplier à l'envi le nombre des variantes biochimiques des colibacilles.

VARIABILITÉS DANS LES CARACTÈRES GÉNÉRAUX DES COLIBACILLES

Et d'ailleurs, parmi toutes les propriétés que nous venons d'énumérer, il en est peu qui aient un caractère fixe.

Examinons successivement toutes les variations possibles.

La simple morphologie du colibacille est déjà très variable. Suivant son habitat, le colibacille diffère souvent dans ses dimensions. Habituellement court, réduit à l'état de cocco-bacille dans les matières fécales, il se présente comme un bacille assez long dans les urines; parfois même plusieurs éléments y sont réunis bout à bout, formant des filaments.

Suivant les conditions de culture, la forme du colibacille peut se modifier. Wilson (1906), étudiant le polymorphisme des bactéries cultivées sur un bouil-

lon contenant environ 1 % d'urée, a montré qu'on obtenait, à partir de colibacilles courts, un grand nombre de longs filaments, pouvant traverser tout le champ microscopique et se fragmentant dans les cultures plus âgées. Les mêmes phénomènes sont observés quand on emploie des urines comme milieu de culture.

Nous avons nous-même retrouvé ces modifications morphologiques en cultivant dans des urines des colibacilles isolés de matières fécales. Sur certains échantillons d'urines seulement, certaines souches de colibacilles, et non pas toutes, ont donné naissance à des formes très longues, filamenteuses, qui reprenaient leur courte dimension dès qu'on les repiquait sur bouillon ou sur gélose.

La morphologie ne peut donc intervenir dans la classification des colibacilles. On se rend compte en outre que cette morphologie peut être très différente suivant qu'on l'étudie dans les conditions naturelles ou dans les milieux artificiels.

Par ailleurs le colibacille est en général mobile; mais il l'est peu et pendant un temps très court. Quelques variétés sont franchement immobiles.

Les caractères biochimiques ont servi de base, avons-nous vu, aux diverses classifications des colibacilles; mais ces caractères peuvent, eux aussi, présenter une remarquable variabilité dans le temps. On voit parfois certaines des propriétés biochimiques d'une souche donnée subir de profonds changements, tantôt réversibles, tantôt irréversibles, quand on vient à modifier les conditions de culture. Il peut en aller ainsi lorsqu'on change la température à laquelle s'effectue la culture, le P.H. du milieu, la constitution minérale et organique de ce milieu, ou bien encore lorsqu'on amène les bactéries à se développer en présence d'antiseptiques doux comme les matières colorantes, par exemple. D'autre part, par culture pro-

longée, ou mieux par passages répétés d'une souche en présence d'un « substrat » nouveau (sucre, polyalcool, etc.), primitivement non attaqué, il n'est pas rare qu'on voie apparaître, au bout d'un certain temps, une variante capable de décomposer ce substrat. Selon les cas une telle variante est stable ou instable, en ce sens qu'il n'y a pas réversion ou qu'il y a réversion plus ou moins rapide à la forme primitive, dès qu'on reprend la culture en l'absence du substrat en question. Rappelons à ce sujet les travaux classiques de Massini, de Müller, de Penfold, etc. Disons par exemple qu'il a été donné de voir des formes primitivement capables de faire fermenter le lactose perdre cette propriété et, inversement, des germes inactifs sur le même disaccharide acquérir progressivement ou brusquement le pouvoir de l'attaquer.

Ceci nous amène à parler d'une variété de colibacilles connue sous le nom de *coli mutabile*, étudiée par Neisser (1906) et Massini (1907). Ces germes cultivés sur milieu lactosé additionné de rouge neutre donnent naissance à des colonies blanches (germes ne faisant pas fermenter le lactose) surmontées de papilles rouges constituées par des germes faisant fermenter le lactose. En repiquant les papilles rouges sur le même milieu, on obtient des colonies rouges et des colonies blanches. Les colonies rouges se reproduisent sans changement et ne donnent jamais de colonies blanches; les colonies blanches au contraire donnent naissance à des papilles rouges. Le même germe naît donc sur deux variantes, l'une qui fermente et l'autre qui ne fermente pas le lactose, et ces variantes peuvent se transformer l'une dans l'autre.

Par ailleurs, certains auteurs, notamment Dudgeon (1924), pensent que les colibacilles pathogènes provenant d'infections urinaires montreraient une tendance nette à un retard dans la fermentation du lactose.

Toutefois, il convient de ne rien exagérer. Pour possibles qu'elles soient, de telles variations dans les propriétés biochimiques présentent cependant un caractère suffisamment exceptionnel pour que certaines grandes réactions de fermentation des sucres gardent toute leur valeur pratique dans le travail courant d'identification des germes qu'on vient d'isoler de l'organisme malade. Mais on ne saurait, en toute sécurité, chercher dans les seules propriétés biochimiques des caractéristiques permettant d'individualiser à coup sûr un type bactérien.

Est-il possible de faire mieux en considérant la structure antigénique des germes? Telle est la question que nous allons aborder maintenant.

GÉNÉRALITÉS

SUR LA STRUCTURE ANTIGÉNIQUE DES COLIBACILLES

De nombreux travaux ont été consacrés au comportement des colibacilles dans les réactions d'agglutination.

Du point de vue sérologique, le groupe des colibacilles apparaît comme étant extrêmement hétérogène. Une culture de colibacilles, mise en présence du sérum antibactérien correspondant provenant d'un animal immunisé à partir de la même souche, donne lieu à une agglutination franche; mais, par contre, on n'observe, en général, aucune agglutination croisée quand on met les microbes en présence des sérums antibactériens répondant à d'autres souches de colibacilles, même si ces derniers se sont révélés identiques quant à leurs caractères biochimiques essentiels. Il en résulte qu'à un même type biochimique correspondent de nombreux types sérologiques.

Ce n'est qu'exceptionnellement qu'on vient à rencontrer des souches de colibacilles présentant la

même spécificité sérologique. C'est le cas des observations rapportées par Dudgeon et ses collaborateurs. Ces auteurs ont assez souvent isolé, dans des urines infectées, des souches particulières de colibacille hémolytique. Or ces souches ont presque toujours montré la même spécificité sérologique dans les réactions d'agglutination. Au contraire, les résultats sont tous différents en ce qui concerne les colibacilles non hémolytiques de même provenance : ces dernières formes ne donnant lieu à l'agglutination qu'en présence du sérum **homologue**.

Mais, dans tous les travaux auxquels nous venons de faire allusion, on ne s'est guère préoccupé de la complexité possible de la structure antigénique des colibacilles. Et pourtant, mobiles par des flagelles, les colibacilles doivent présenter des antigènes flagellaires (antigènes H) en adjonction à leurs antigènes somatiques (antigènes O et autres antigènes somatiques), tout comme le font les autres représentants flagellés du groupe entérique : *Salmonella* et *Proteus*. De fait, les colibacilles présentent ces deux antigènes. L'antigène H d'un colibacille, stable à 55° est détruit à 100° et par contact prolongé avec l'alcool. L'antigène O se développe seul lorsqu'on immunise l'animal avec des bactéries qui ont été privées de leur antigène H par chauffage à 100° ou par traitement à l'alcool. On peut obtenir l'anticorps H à l'état pur, en absorbant l'anticorps O des sérums antibactériens usuels, par des corps bactériens tués par l'alcool et donc privés seulement de leur antigène H.

Les deux anticorps H et O sont également doués de pouvoir agglutinant. L'agglutination d'un colibacille par l'anticorps H correspondant (agglutination flagellaire) donne naissance à de gros flocons qui se forment rapidement et qui se détruisent aisément par agitation pour se reformer bientôt par repos. Au contraire, l'agglutination par l'anticorps O se traduit **par**

la formation lente de petits granules résistant à l'agitation. Or l'expérience montre que l'hétérogénéité sérologique des colibacilles tient aussi bien à la spécificité de l'antigène flagellaire qu'à la spécificité de l'antigène somatique de ces germes.

Si donc on désire aboutir à une classification aussi poussée que possible des colibacilles, c'est bien d'avantage aux caractères antigéniques qu'aux caractères biochimiques qu'il convient de faire appel, car ils ont toutes chances de s'avérer plus stables.

Des modifications dans la structure antigénique d'une bactérie peuvent apparaître lorsqu'on a affaire à une souche isolée depuis longtemps et entretenue au laboratoire. Mais de telles modifications présentent très généralement un caractère irréversible, car elles se traduisent par la disparition totale d'un ou de plusieurs des antigènes de la bactérie considérée et non pas par un changement dans la spécificité de ces antigènes. Une forme mobile de colibacilles qui passe à une variante immobile a perdu ses flagelles et avec eux l'antigène H. Au cours du passage de la forme normale, lisse ou smooth à la variante rugueuse ou Rough, les colibacilles perdent leur antigène somatique O. Mais tant que persiste l'antigène H ou bien l'antigène O, il garde ses caractéristiques primitives. Les colibacilles pauvres en antigène H le perdent facilement dans les vieilles cultures. Au contraire, les colibacilles perdent très rarement leur antigène somatique dont ils sont riches.

Ainsi donc apparaît la possibilité de caractériser un type de colibacille par la spécificité de son antigène H, à cause de la pauvreté en flagelles des colibacilles. Le même obstacle ne se présente généralement pas en ce qui concerne l'antigène O, dont les colibacilles sont richement pourvus. Mais la pratique de l'agglutination somatique tout aussi bien du reste que la pratique de l'agglutination flagellaire, ne vont souvent pas

sans de sérieuses difficultés d'ordre pratique, par suite de la fréquence avec laquelle les colibacilles vivants et plus encore les colibacilles tués par le formol dilué, la chaleur ou l'alcool, ont tendance à donner des suspensions peu homogènes et peu stables, ce qui rend aléatoire la lecture des réactions.

Aussi est-il bien préférable, pour établir la spécificité des colibacilles, de recourir à des réactions de précipitation de l'antigène O extrait des germes sous la forme d'antigène glucido-lipidique. La spécificité sérologique précise de l'antigène glucido-lipidique d'un colibacille semble représenter l'un des caractères les meilleurs, les plus sûrs, les plus stables parmi ceux qui sont susceptibles d'être mis en œuvre pour définir l'individualité du germe.

L'ANTIGÈNE GLUCIDO-LIPIDIQUE DES COLIBACILLES.

PRÉPARATION. PROPRIÉTÉS

Rappelons tout d'abord ce qu'est l'antigène glucido-lipidique des germes à Gram négatif et en particulier des colibacilles.

Les antigènes glucido-lipidiques ont été découverts à Bucarest en 1933 par Boivin et ses collaborateurs. Ces auteurs ont montré qu'on peut retirer d'une bactérie à Gram négatif un complexe glucido-lipidique, représentant à la fois l'antigène O « complet » et l'endotoxine de cette bactérie. L'antigène glucido-lipidique des colibacilles a été retiré de ces germes par Boivin et ses collaborateurs en 1934.

Pour isoler l'antigène glucido-lipidique des corps bactériens des colibacilles, on emploie la méthode à l'acide trichloracétique qui a pour but d'insolubiliser les protéines des corps bactériens et de les séparer de l'antigène glucido-lipidique.

Technique.

Les bactéries sont cultivées sur gélose en boîtes de Roux. Après vingt heures, elles sont recueillies et lavées à plusieurs reprises par centrifugation avec du sérum physiologique. Le dernier liquide de lavage éliminé, on émulsionne aussitôt la purée microbienne obtenue avec de l'eau distillée pour avoir un mélange au cinquième environ. La suspension bactérienne est additionnée de son volume d'une solution aqueuse d'acide trichloracétique demi-normale. On agite énergiquement le mélange pendant quelques instants; après quoi, on l'abandonne pendant trois heures à la glacière. On sépare enfin les corps microbiens du liquide trichloracétique par centrifugation à grande vitesse. On décante l'extrait trichloracétique; on le filtre à travers un petit filtre de papier et on le centrifuge à nouveau pour s'assurer qu'il ne laisse plus rien déposer. Le liquide d'extraction est opalescent.

L'extrait trichloracétique doit alors être purifié afin d'éliminer l'acide trichloracétique et les substances minérales et organiques qui le souillent. On le soumet à la dialyse car, seul parmi les constituants de l'extrait, l'antigène est absolument non dialysable. Après avoir préparé des sacs de collodion acétique, on répartit l'extrait dans ces sacs de collodion et on dialyse pendant quarante-huit heures contre de l'eau courante. On retire alors le liquide des sacs, on l'acidule légèrement avec une trace d'acide chlorhydrique (jusqu'au virage au rouge du rouge de méthyle) et on le replace dans les sacs pour prolonger encore la dialyse pendant quarante-huit heures, mais cette fois à la glacière et contre un grand volume d'eau distillée. On retire le liquide incolore et opalescent qui est renfermé dans les sacs. On s'assure qu'il n'est plus acide au rouge de méthyle et on vérifie qu'il ne dépose rien par centrifugation à grande vitesse. L'antigène gluci-

do-lipidique est alors prêt à être utilisé pour effectuer des réactions de précipitation (A. Boivin).

Chimiquement, l'antigène glucido-lipidique résulte de l'union d'un polysaccharide avec des acides gras et aussi avec de l'acide acétique et avec de l'acide phosphorique.

Ce complexe glucido-lipidique est antigénique, car il a la propriété d'engendrer un anticorps chez l'animal.

En second lieu, il est spécifiquement précipité par l'anticorps O correspondant.

Les réactions croisées que peut révéler la précipitation des complexes glucido-lipidiques de divers germes apparentés entre eux, par les sérums antibactériens correspondants sont exactement calquées sur les réactions croisées d'agglutination somatique que montrent ces germes avec les mêmes sérums; autrement dit, complexes glucido-lipidiques et antigènes O jouissent rigoureusement de la même spécificité sérologique.

Toutes les recherches que nous avons entreprises et dont nous allons maintenant rapporter les résultats ont été effectuées à l'aide de cette nouvelle méthode sérologique. Nous avons utilisé les réactions de précipitation obtenues par la mise en réaction des antigènes glucido-lipidiques des germes à étudier avec une collection de sérums antibactériens correspondant aux diverses souches.

LES COLIBACILLES

CHEZ LES SUJETS NORMAUX

Les colibacilles existent normalement en très grande quantité dans l'intestin de l'homme. Dès les premiers jours de la vie, on en rencontre déjà dans les matières fécales des nouveau-nés. Ils sont principalement localisés au niveau du gros intestin, notamment dans le cæcum et le côlon ascendant. Il en existe très peu dans l'intestin grêle. Ce n'est qu'exceptionnellement qu'on a pu trouver des colibacilles dans l'estomac ou le duodénum. C'est par milliards que l'homme héberge les colibacilles dans son intestin. Aussi sont-ils éliminés très abondamment dans les matières fécales, lesquelles peuvent renfermer près de la moitié de leur poids sec de bactéries.

Lorsqu'on identifie les germes contenus dans les selles d'individus normaux, on constate qu'à beaucoup près, c'est le *B. coli communis* qui se rencontre le plus fréquemment. Parmi les autres constituants d'une flore intestinale normale, on note assez souvent le *B. lactis aerogenes*. Le *B. coli communior* et le *B. cloacae* ne sont trouvés que très rarement.

En règle générale, le colibacille intestinal est sans action nocive sur l'organisme. C'est un germe saprophyte qui se cantonne dans l'intestin sans franchir la barrière que lui oppose la muqueuse de cet organe.

Avant d'en arriver au but essentiel de notre travail, l'étude de la pathogénie des infections à coliba-

cilles, il convient de se demander quels rapports peuvent exister entre les colibacilles saprophytes et les colibacilles « pathogènes ». Pour cela, il faut en premier lieu connaître complètement la constitution et les variations possibles de la flore colibacillaire normale de l'intestin.

Nous avons dans ce but isolé des souches de colibacilles à partir des matières fécales de sujets normaux. Les antigènes glucido-lipidiques de chacune des souches ont été mis en présence des divers sérums antibactériens correspondants, dans des réactions de précipitation croisées. Les réactions observées nous ont permis d'établir si les colibacilles examinés étaient identiques ou s'ils étaient différents du point de vue antigénique.

MÉTHODE DE PREMIER ISOLEMENT

Chez un sujet normal, des matières fécales sont recueillies dans une boîte de Pétri ou dans un tube stérile. Ces matières sont diluées dans du sérum physiologique. Une goutte de la dilution est ensemencée sur une boîte de Pétri contenant du milieu d'Endo. La culture est examinée après vingt-quatre heures d'étuve à 37°. Seules sont retenues les colonies rouges, indiquant des germes faisant fermenter le lactose contenu dans le milieu. 10 à 12 de ces colonies sont repiquées sur des tubes de gélose.

ÉTUDE BACTÉRIOLOGIQUE DES SOUCHES

Les différentes souches ainsi isolées sont alors étudiées quant à leur morphologie et à leurs réactions biochimiques.

Après s'être assuré qu'il s'agit bien de bacilles Gram négatif, on étudie les réactions suivantes : fermentation du glucose, fermentation du lactose, fer-

mentation du saccharose, recherche de l'indol, action sur la gélatine.

Cette étude de la flore intestinale normale nous a permis de constater la diversité, du point de vue biochimique, des types colibacillaires rencontrés dans les matières fécales : *coli communis*, *coli communior*, *coli aerogenes*, *coli cloacae*. Mais pour réduire le champ de nos recherches, nous n'avons retenu que les souches montrant les caractères absolument typiques du *B. coli communis* : Gram négatif, fermentation rapide du lactose, fermentation rapide du glucose avec acidification permanente du milieu, c'est-à-dire épreuve classique du « rouge de méthyle » positive; absence de fermentation du saccharose; production rapide et abondante de l'indol; absence de liquéfaction de la gélatine. De ces souches, nous avons étudié la spécificité sérologique.

PRÉPARATION DES ANTIGÈNES GLUCIDO-LIPIDIQUES ET DES SÉRUMS

Les antigènes glucido-lipidiques de chacune des souches isolées ont été obtenus selon la méthode habituelle. Puis nous avons préparé le sérum antibactérien correspondant à l'une des souches colibacillaires en question choisie au hasard. Pour cela, des cultures de colibacilles sur boîte de Roux sont diluées au $1/10^6$ dans du sérum physiologique et chauffées une heure à 56° ; ce vaccin sert à immuniser une série de 4 lapins qui sont vaccinés avec des dilutions administrées à doses croissantes : 3 injections intrapéritonéales suivies de 3 injections intra-veineuses, à raison de 2 injections de 1 cc. par semaine, en commençant par une dilution au $1/500^6$ pour terminer par une dilution au $1/50^6$. Dans ces conditions, le pouvoir antibactérien du sérum est habituellement suffisant une dizaine de jours environ après la dernière injection.

Une saignée d'épreuve permet à cette date de vérifier le pouvoir antibactérien du sérum; et si le précipité obtenu par la mise en présence du sérum et de l'antigène correspondant est assez intense, les lapins sont saignés à blanc et le sérum est réparti en ampoules stériles.

Ce premier sérum est mis en contact dans des réactions de précipitation croisées avec tous les antigènes. Si un précipité apparaît dans certains tubes, c'est que parmi les souches isolées, des colibacilles se trouvent être identiques à celui qui a servi à préparer le sérum. Pour individualiser les autres colibacilles qui sont d'autre spécificité, un 2^e sérum est préparé à partir de l'un d'eux. Ce deuxième sérum antibactérien sert à reconnaître si d'autres souches appartiennent à ce deuxième type de colibacille individualisé. Un 3^e, un 4^e sérum sont préparés, si besoin est, tant que parmi les souches isolées il reste un antigène colibacillaire ne correspondant à aucun sérum.

RÉSULTATS OBTENUS

En opérant de la sorte, nous avons pu répondre à plusieurs questions touchant à la flore intestinale colibacillaire du sujet normal.

1^o Le sujet normal héberge-t-il, à un moment donné, un seul type de colibacille ou plusieurs?

2^o Chez ce sujet normal, la flore colibacillaire demeure-t-elle toujours identique à elle-même, ou, au contraire, se renouvelle-t-elle avec le temps?

3^o Des sujets différents, vivant au même moment, dans le même lieu, ont-ils tous la même flore?

1^o *Constitution de la flore intestinale normale*

Les matières fécales de 3 sujets normaux ont été étudiées comme nous l'avons décrit précédemment. Voici les résultats obtenus :

Chez le premier sujet. — Sur 12 souches de *B. coli communis* isolées, on trouve 6 types de colibacilles différents sérologiquement.

Chez le 2° sujet. — Sur 10 souches de *B. coli communis* isolées, on trouve 2 types de colibacilles différents.

Chez le 3° sujet. — Sur 7 souches de *B. coli communis* isolées, on trouve trois types de colibacilles différents.

La proportion des différents types est donc variable. Selon les cas, tantôt les divers types se montrent sensiblement aussi abondants les uns que les autres dans les matières fécales, tantôt l'un d'entre eux prédomine nettement.

Quoi qu'il en soit la conclusion est nette :

A un moment donné, un sujet normal possède, dans ses matières fécales, plusieurs types de colibacilles différenciant entre eux par la spécificité de leur antigène glucido-lipidique.

2° Variabilité de la flore intestinale normale

Pour savoir si les éléments de la flore intestinale sont variables d'un jour à l'autre, nous avons examiné trois jours de suite des matières fécales provenant de sujets normaux, en employant toujours la même méthode.

Voici quels sont nos résultats.

Chez le 1^{er} sujet, on rencontre, parmi les colonies isolées :

le 1^{er} jour : sur 12 souches, 6 types différents de *B. coli communis*;

le 2^e jour : sur 10 souches, 3 des mêmes types de colibacilles, plus 1 type nouveau;

le 3^e jour : sur 11 souches, 4 des mêmes types que le 1^{er} jour, plus le type nouveau identique à celui du 2^e jour.

Chez le 2^e sujet, on rencontre, parmi les colonies isolées :

le 1^{er} jour : sur 10 souches, 2 types différents de *B. coli communis*;

le 2^e jour : sur 11 souches, ces 2 mêmes types, plus un type nouveau;

le 3^e jour : sur 10 souches, on retrouve encore ces 2 mêmes types de colibacilles, plus 1 type nouveau.

Il ressort de ces résultats que, d'un jour à l'autre, la flore colibacillaire d'un sujet normal demeure, en général, à peu près inchangée.

Nous avons recherché alors si cette fixité des éléments constitutants de la flore intestinale se retrouve lorsqu'on étudie cette flore à des intervalles plus longs.

Poursuivant nos recherches chez les mêmes sujets que précédemment, nous avons constaté :

Chez le 1^{er} sujet. — Dans un prélèvement de matières fécales effectué un mois après les premiers examens, il persiste, dans la proportion de 7 souches sur 11, 3 des types de colibacilles rencontrés le mois précédent; les 4 autres souches sont constituées par des types colibacillaires nouveaux.

Un nouveau prélèvement de matières fécales effectué 2 mois après le premier examen montre encore la persistance, dans la proportion de 6 souches sur 10, des trois mêmes types de colibacilles, les 4 autres souches étant constituées par des types nouveaux.

Enfin, un dernier prélèvement est effectué six mois après les premiers examens. Il persiste, dans la proportion de 2 souches sur 10, un des types de colibacilles qui ont été rencontrés lors de tous les prélèvements. L'une des autres souches est constituée par un colibacille déjà rencontré dans les prélèvements des deux premiers jours et qu'on retrouve à nouveau dans les matières fécales alors qu'on ne l'avait plus

rencontré pendant plusieurs mois; les 7 souches restantes sont constituées par des types colibacillaires entièrement nouveaux.

Donc chez ce premier sujet, un seul type de colibacille a été rencontré dans tous les prélèvements, durant six mois. Pendant ce même temps, tous les autres constituants de la flore intestinale se sont entièrement renouvelés.

Chez le 2^e sujet. — Dans un prélèvement de matières fécales effectué 6 semaines après le 1^{er}, il persiste, dans la proportion de 2 souches sur 7, un type de colibacille identique à l'un des colibacilles rencontrés le mois précédent.

Chez le 3^e sujet. — Un deuxième prélèvement de matières fécales effectué deux mois après le premier, ne montre la persistance d'aucun des types primitifs.

Chez le 4^e sujet. — Un prélèvement de matières fécales effectué six mois après la première étude, ne montre également aucun des types primitifs.

D'une manière générale, on peut donc conclure en disant que la flore intestinale se renouvelle souvent du tout au tout en l'espace d'un ou de quelques mois.

3^e Variabilité de la flore intestinale d'un sujet à l'autre

Puisque nous étions en possession d'un assez grand nombre de sérums antibactériens et de tous les antigènes correspondants, il nous a paru intéressant de rechercher si la flore intestinale est variable suivant les sujets ou si, au contraire, plusieurs sujets différents, vivant au même moment, dans le même lieu, ont des flores sensiblement communes.

Nous avons employé toujours la même méthode : mise en présence, dans des réactions de précipitation croisées, des sérums antibactériens correspondants aux différents sujets étudiés, avec les antigènes coli-

bacillaires de sujets différents. Voici les résultats que nous avons obtenus :

2 sujets ayant même alimentation et même logis (mari et femme), ont montré à plusieurs reprises l'existence de types colibacillaires communs dans leur flore intestinale : 2 types communs dans un prélèvement; un type commun dans deux autres prélèvements; mais la proportion de ces colibacilles communs, par rapport au nombre de souches examinées, était très différente d'un sujet à l'autre; de sorte que, à beaucoup près, on ne pouvait noter une totale uniformité des flores colibacillaires.

Deux autres sujets, étrangers l'un à l'autre, mais pensionnaires du même hôpital, avant donc encore le même logis et la même alimentation, ont montré des flores intestinales entièrement différentes.

Trois sujets d'une même famille : le père, la mère et l'enfant (nourrisson nourri au lait de vache) ont montré une certaine identité de leurs flores colibacillaires respectives. Dans une première étude, les prélèvements de matières fécales effectués le même jour chez le père et la mère, ont montré l'existence en faible proportion d'un colibacille commun. Un 2^e prélèvement, effectué six semaines après, a montré la persistance de ce type de colibacille chez la mère, alors qu'on ne le rencontrait plus dans les matières fécales du père; par contre, on rencontrait ce même colibacille, dans la proportion de deux souches sur quatre, dans les matières fécales de l'enfant, prélevées le même jour.

Il est à noter d'ailleurs que ce dernier colibacille s'est montré sérologiquement identique à l'un des constituants de la flore intestinale d'un sujet absolument étranger à la famille en question et étudié un an auparavant. En dehors de ce cas, nous avons recherché si des sujets tout à fait étrangers, vivant en des lieux différents, pouvaient cependant présenter, dans

leur flore intestinale, quelque type colibacillaire commun. Nos quelques résultats se sont montrés tous négatifs.

Tous ces faits concourent à faire admettre qu'un nombre extrêmement grand de types colibacillaires existent dans la nature. Déjà, en 1935, Boivin et ses collaborateurs avaient entrevu cette multiplicité. Sur 23 souches de colibacilles humains, ils avaient pu mettre en évidence 13 types sérologiques absolument distincts les uns des autres quant à la spécificité de leur antigène O; mais il semble exister dans la nature des milliers et bien davantage encore, peut-être, de types colibacillaires différents, dont le catalogue reste entièrement à dresser.

Nous résumons dans les tableaux suivants l'essentiel de ce que nous venons d'exposer. Chaque type colibacillaire identifié par la spécificité de son antigène est noté par un chiffre. Les colibacilles non identifiés constitués par des types nouveaux sont représentés par une croix. Notons que tous ces colibacilles sérologiquement différents présentent exactement les mêmes réactions biochimiques : celles du *B. coli communis*.

FLORE INTESTINALE COLIBACILLAIRE DE SUJETS NORMAUX

Sujet N° 1 — M. N...

1^{er} jour : 0 0 1 1 1 1 1 1 2 3 4 5
2^e jour : 1 1 1 1 1 2 2 3 3 6
3^e jour : 0 0 0 1 1 1 1 3 5 5 6
1 mois après : 1 1 1 1 1 3 5 x x x x
2 mois après : 1 1 3 3 5 5 x x x x
6 mois après : 0 1 1 x x x x x x x

Sujet N° 2 — Mme N..., épouse de M. N.

1^{er} jour : 1 1 1 4 4 4 4 4 4 4
2^e jour : 1 4 4 4 4 4 4 4 x x x
3^e jour : 1 4 4 4 4 4 4 4 4 x
6 mois après : 5 x x x x x x x x

Sujet N° 3 — Mlle G...

1^{er} jour : 7 7 7 7 8 8 9
1 mois 1/2 après : 10 10 x x x x x x x x

Sujet N° 4 — Mme D...

1^{er} prélèvement : 6 6 6 x x x x x x x
Après 6 semaines (août 1942) : 6 6 x x x x x

Sujet N° 5 — M. D...

1^{er} jour : 6 6 6 6 x x x x x x x x x x x x
Après 6 semaines (août 1942) : x x x x x x x

Sujet N° 6 — Enfant D...

Août 1942 : 6 6 x x

PATHOGENIE DES INFECTIONS A COLIBACILLES

A la séance d'ouverture du Congrès de la Colibacillose de Chatel-Guyon, en 1934, on rappelait comment MM. Ch. Achard et Renault ont montré l'identité du colibacille intestinal et du colibacille urinaire envisagés jusque-là comme deux bactéries absolument distinctes; on rappelait également comment ces auteurs ont même vu l'origine hémato-gène de l'infection et on concluait en remarquant que ces travaux véritablement précurseurs avaient été confirmés par toutes les recherches ultérieures.

A la vérité, le problème de la pathogénie des infections à colibacilles est l'un des plus complexes et des plus difficiles qui soient.

Les recherches entreprises par les différents auteurs pour apporter leur contribution à la solution de ce problème se sont attachées à établir :

1° La provenance du colibacille infectant et sa voie de pénétration dans les organes lésés;

2° les conditions de son développement et parfois de sa stagnation au niveau des organes infectés.

Ce dernier point a été très bien étudié, notamment par les cliniciens urologues et par les gynécologues.

Notre travail s'est attaché spécialement à l'étude de l'origine du colibacille « pathogène » en nous plaçant avant tout au point de vue bactériologique.

Avant d'exposer les résultats de nos recherches, nous

examinerons les différentes étapes qui ont marqué l'histoire de l'étude des infections colibacillaires.

I. — *Historique de la pathogénie des infections à colibacilles*

Après la découverte du colibacille dans les matières fécales, réalisée par Escherich en 1885, Clado en 1887 décrivait la bactérie septique de la vessie, découverte dans des urines infectées. En 1888, Albarran donnait à cette dernière le nom de bactérie pyogène. Et c'est en 1891 que Achard et Jules Renault identifiaient définitivement ce germe au colibacille intestinal.

Avant les travaux de ces auteurs, seule la propagation par « voie ascendante » était admise dans les infections à colibacilles. Albarran attira l'attention sur la possibilité de l'origine hématogène de ces infections qui pouvaient ainsi se propager par « voie descendante ». Achard et Renault, en 1891, confirmèrent cette hypothèse en rapportant les constatations de l'autopsie d'une femme morte de pyélonéphrite, dans les reins de laquelle ils rencontrèrent des colibacilles au niveau des capillaires des glomérules.

Dès lors la majorité des auteurs s'accordèrent à reconnaître que l'infection urinaire par « voie ascendante », tout en restant possible, demeurait exceptionnelle.

C'est ainsi que Reblaud, étudiant en 1892 la pyélonéphrite gravidique, reconnaît que l'intestin constitue le point de départ essentiel de l'infection et que la stase urinaire due à la gestation favorise la colonisation microbienne.

En 1904, Cathala, dans sa thèse, insiste sur le point de départ intestinal de la colibacillurie et sur l'existence d'une étape intermédiaire, phase de colibacillé-

mie. « Cette infection, dit-il, peut rester uniquement sanguine et guérir rapidement; mais si le colibacille charrié par le sang rencontre un organe en état de réceptivité morbide, il s'y localise. » Cette localisation se produit surtout au niveau des reins, car l'élimination des microbes se fait par les urines. L'auteur répète les expériences de Posner et Lewin qui avaient réalisé une infection urinaire en conjuguant une obstruction urinaire avec une coprostase. En liant un uretère chez un lapin, Cathala entraîne la rétention des urines et une hydronéphrose; dix jours après, la ligature de l'anus est suivie de l'apparition de colibacilles dans les urines.

La même année, en 1904, Lemierre démontre le premier dans sa thèse la nécessité d'une rigoureuse technique bactériologique pour confirmer de telles hypothèses pathogéniques. « S'il est, dit-il, un microbe dont la découverte dans le sang pendant la vie a une grande importance, c'est bien le colibacille. On sait quel rôle étendu on lui fait jouer en pathologie et combien d'observations ont été publiées où il est incriminé comme agent d'infections générales. Mais dans la plupart des observations, le colibacille a été isolé à l'autopsie. Or, vingt-quatre à trente-six heures après la mort, le colibacille, venu de l'intestin, a fréquemment envahi les organes, surtout quand existaient des ulcérations intestinales. « D'où il ressort que, pour affirmer l'existence d'une septicémie à colibacilles, un seul élément est valable : la présence de ce microbe dans le sang pendant la vie. Et l'auteur rapporte des observations de septicémie à colibacilles avec hémoculture positive. Dans l'une d'elles, qui avait évolué sous une forme typhoïde, le point de départ intestinal fut confirmé à l'autopsie où furent constatées des ulcérations intestinales, avec tuméfaction des plaques de Peyer, sans lésion histologique tuberculeuse.

En 1912, Widal et R. Benard mettent en évidence des colibacilles dans le sang de deux femmes atteintes de pyélonéphrite gravidique. Dans ces deux cas, l'urine et le sang ont fourni des cultures que le sérum de la malade agglutinait.

D'autres faits ont confirmé depuis cette notion pathogénique de l'infection colibacillaire par voie sanguine. Cabot et Cabtree rapportent même, en 1916, qu'ils auraient observé une hémoculture positive dans 40 % d'infections colibacillaires.

C'est surtout à partir de 1919 que Heitz-Boyer insiste sur le rôle étiologique primordial des troubles digestifs et sur la grande fréquence des infections urinaires d'origine intestinale. C'est de cette époque que date la conception du *syndrome entéro-rénal*, théorie qui, à l'heure actuelle, reste la plus généralement admise, du moins en France. Heitz-Boyer décrit trois étapes au syndrome entéro-rénal : une étape initiale, intestinale; une étape intermédiaire, sanguine, et une dernière étape, rénale. Depuis ses premières publications, l'auteur a apporté à l'appui de cette hypothèse :

des preuves d'ordre clinique : observations de septicémie ou de pyélonéphrites à colibacilles survenues chez des malades qui présentaient antérieurement des troubles intestinaux très nets;

des notions anatomiques et physiologiques sur la résorption intestinale expliquant comment, chez certains malades, le processus entéro-rénal a pu être réalisé expérimentalement, avec la succession suivante : irritation intestinale, en particulier par un purgatif; frisson et fièvre à 40°; apparition rapide des troubles urinaires;

des preuves thérapeutiques enfin : la sédation des troubles urinaires n'étant obtenue définitivement qu'après application d'un régime et d'un traitement intestinal convenables.

Tous ces faits tendent à prouver que le colibacille

infectant n'est autre qu'un des germes contenus dans le réservoir intestinal du sujet, mais la chose n'a jamais, cependant, été prouvée bactériologiquement. Heitz-Boyer lui-même convient qu'on ne saurait, de par la présence du colibacille dans l'urine, affirmer qu'il vient à coup sûr de l'intestin; car non seulement il peut, exceptionnellement, il est vrai, être apporté dans la vessie par « voie ascendante »; mais encore il peut provenir d'un foyer secondaire au foyer intestinal.

Depuis la naissance du syndrome entéro-rénal d'autres auteurs sont venus apporter de nouvelles observations.

En 1922, H. Vincent rapporte le cas d'une malade morte de colibacillémie; à l'autopsie, sur des coupes de rein, il trouve des colibacilles au milieu de lacs sanguins ou de veines dilatées qui attestent, dit-il, l'origine sanguine de l'infection urinaire.

Lemierre, en 1924, rapporte avec Rivalier l'observation d'une colibacillémie gravidique, sans pyélonéphrite, survenue chez une malade atteinte auparavant de constipation opiniâtre. Il est convaincu du point de départ intestinal de l'infection; et il pense que, dans ce cas, l'étape urinaire de Heitz-Boyer a fait défaut, probablement parce que les microbes n'ont pas trouvé les conditions nécessaires pour léser le bassinet et l'uretère.

D'après toutes ces observations, il est donc tout à fait vraisemblable du seul point de vue clinique que le colibacille responsable des infections de l'organisme provienne du réservoir intestinal et évolue suivant les étapes du syndrome entéro-rénal d'Heitz-Boyer.

Cependant, répétons-le, aucune preuve bactériologique irréfutable n'a jamais été apportée.

La possibilité du passage du colibacille dans le sang est une notion acquise bactériologiquement, mais les

hémocultures positives restent rares; le colibacille ne passe dans le sang que transitoirement et il faut le saisir au moment d'un frisson. Par ailleurs, nous savons que la présence de colibacilles dans le sang n'est pas toujours absolument significative de septicémie à colibacilles. Et d'ailleurs, comment affirmer la provenance intestinale d'un colibacille sinon en comparant entre eux le colibacille infectant et le colibacille intestinal du même sujet.

Peu de travaux ont été entrepris dans cette voie. Nous avons vu que Widal et Benard, en 1912, avaient pu constater que des cultures de colibacilles urinaire et sanguin étaient agglutinées par le sérum de la malade. Widal, Lemierre et Brodin, en 1920, rapportent le cas d'une septicémie colibacillaire au cours de laquelle un séro-diagnostic était positif à 1/3000 avec le colibacille isolé des urines, et positif à 1/1500 avec le colibacille isolé du sang.

La difficulté du problème réside dans la multiplicité des types de colibacilles. De Lavergne, au Congrès de Médecine de 1927, montre bien les incertitudes que présente encore l'étude du colibacille, car « on ignore, dit-il, si, bactériologiquement, il n'y a qu'un seul colibacille ou si plusieurs espèces se cachent sous ce nom ». A l'étranger où les auteurs sont moins convaincus de la théorie d'une infection urinaire se propageant par « voie descendante », les recherches ont été plus approfondies.

Dudgeon, en particulier, rapporte, en 1921, les résultats d'une étude comparative de colibacilles provenant d'infections urinaires et de colibacilles intestinaux prélevés chez les mêmes malades. Il remarque que les colibacilles isolés des urines infectées sont généralement, chez l'homme, des colibacilles hémolytiques; et, chez la femme, au contraire, des colibacilles non hémolytiques. Il émet alors l'hypothèse d'un mode d'infection différent chez l'homme et chez la femme.

Mais en employant la méthode sérologique des agglutinations, il ne peut établir que le colibacille des matières fécales soit sérologiquement identique au colibacille urinaire du même sujet.

D'ailleurs, comme nous le savons, quand il s'agit de colibacilles, la méthode des agglutinations est difficile à interpréter et peu utilisable. C'est pourquoi nous avons désiré reprendre l'étude de cette question en utilisant comme moyen de comparaison des colibacilles entre eux le test précis, spécifique, des réactions de précipitation des complexes glucido-lipidiques.

II. — *L'origine des colibacilles « pathogènes » et spécialement de ceux qui infectent les voies urinaires*

Nous abordons la question fondamentale de notre étude, à savoir : le colibacille rencontré dans les urines des sujets infectés est-il le même que le colibacille saprophyte de la flore intestinale du sujet, ou bien, au contraire, s'agit-il d'un germe pathogène, absolument étranger à cette flore ?

Précisons bien le problème. Le type particulier de colibacille qu'on vient à rencontrer dans le rein ou la vessie d'un sujet infecté donné est-il l'un des constituants essentiels de la flore intestinale contemporaine de ce sujet, ou bien, au contraire, demeure-t-il absolument étranger à cette flore ? Le colibacille urinaire en question est-il un germe qui, habituellement simple saprophyte, a trouvé le moyen, par suite de conditions particulières, offertes par l'organisme, de venir coloniser les voies urinaires, ou n'est-il pas plutôt un type de colibacille doué de potentialités pathogènes caractéristiques représentant, par rapport aux colibacilles de la flore fécale normale, quelque chose de comparable, somme toute, à un bacille typhique ou paratyphique ?

Nous apportons ici quelques résultats expérimentaux qui nous permettent, sinon de résoudre complètement ce gros et intéressant problème, du moins d'apprécier le degré de probabilité des diverses solutions qu'on peut envisager.

Nos recherches ont porté sur 9 cas de pyélonéphrites à colibacilles. Nous examinerons successivement chacun de ces cas après avoir indiqué notre manière d'opérer qui a toujours été identique.

TECHNIQUE GÉNÉRALE DE NOS RECHERCHES

Les urines des malades atteints d'infection urinaire sont recueillies aseptiquement par cathétérisme. Un examen bactériologique de ces urines est aussitôt effectué après centrifugation. Si l'examen microscopique du culot de centrifugation révèle la présence de pus et de bacilles Gram négatif, les urines sont immédiatement ensemencées sur des boîtes de Pétri contenant de la gélose d'Endo. Si les urines sont riches en colibacilles, l'ensemencement est fait avec les urines non centrifugées.

Après vingt-quatre heures de culture, on isole une dizaine de souches, en repiquant sur gélose des colonies rouges, bien isolées les unes des autres, qui ont fait fermenter le lactose contenu dans le milieu. Chacune des souches est ensuite réensemencée sur les différents milieux qui permettent d'en établir les caractères biochimiques. Quel que soit le type de colibacille identifié par ce moyen, toutes les souches sont conservées.

Le jour même du prélèvement d'urine ou tout au moins d'une façon aussi rapprochée que possible, on effectue chez le même malade un prélèvement de matières fécales. Nous avons, dans certains cas, fait un deuxième prélèvement de matières fécales le lendemain et même un troisième prélèvement les jours

suivants pour augmenter le nombre des souches colibacillaires isolées. Chaque échantillon de ces matières fécales est dilué dans du sérum physiologique, et une goutte d'une dilution très étendue est ensemencée sur boîte de Pétri contenant du milieu d'Endo, de façon à obtenir des colonies bien isolées. Comme pour les urines, après vingt-quatre heures de culture, une dizaine de souches sont isolées pour chaque prélèvement de matières fécales en choisissant les colonies rouges que présente le milieu. Chaque souche est repiquée sur les milieux usuels pour établir les types biochimiques des colibacilles isolés. Bien entendu, pour un même malade, nous retenons tout spécialement les souches présentant exactement les mêmes caractères biochimiques que les colibacilles urinaires correspondants, mais nous conservons aussi quelques souches des colibacilles qui se révèlent biochimiquement différents.

Dans un deuxième temps, les antigènes glucido-lipidiques de toutes les souches urinaires et fécales sont préparés selon la méthode habituelle. Une souche de colibacilles urinaires est employée pour préparer, par vaccination des lapins, un sérum antibactérien selon la méthode que nous avons précédemment décrite. Notons tout de suite qu'au cours de nos recherches, pour un même malade, les colibacilles isolés des urines ont toujours tous présenté les mêmes caractères biochimiques.

Dans un troisième temps, le sérum antibactérien de provenance urinaire est mis en présence de tous les antigènes d'origine urinaire et d'origine fécale, qui ont été isolés chez le même malade. Les résultats des réactions de précipitation permettent de conclure si les germes étudiés sont identiques ou si, au contraire, ils sont différents.

Dans ces conditions, voici, successivement exposées, les observations que nous avons pu faire.

RÉSULTATS

Première observation :

Pyélonéphrite aiguë post-gravidique

Il s'agit d'une malade, Mme C..., hospitalisée à la Maternité de Tarnier pour un accouchement normal qui avait eu lieu le 30 octobre 1941, sans aucune complication. Le 10^e jour après l'accouchement, la malade présente un malaise général, des frissonnements, des douleurs lombaires; la température s'élève à 39°. A l'examen, on ne trouve aucun signe d'infection utérine : pas de pertes fétides; l'involution utérine s'est faite normalement; il n'y a pas d'abcès du sein. On pense alors à une pyélonéphrite aiguë. La palpation révèle un point douloureux costo-lombaire surtout marqué à droite. Surtout, l'examen des urines qui sont troubles, après avoir été prélevées aseptiquement, montre l'existence d'une grande quantité de polynucléaires et un très grand nombre de bacilles courts Gram négatif.

Le 10 novembre, un prélèvement d'urines est effectué, duquel on isole 3 souches de colibacilles montrant toutes les caractères biochimiques du *B. coli communis*.

Le 11 novembre, un deuxième prélèvement d'urines est pratiqué. Dans ces nouvelles urines, 5 souches de *B. coli communis* sont encore isolées. Ces colibacilles, que nous appelons coli E, sont numérotés de 0 à 7. Ce sont tous des bacilles courts Gram négatif qui donnent les réactions suivantes :

Indol	+
Glucose	+
Lactose	+
Saccharose	—
Gélatine	—

Un sérum antibactérien est préparé avec la sou-

che E₀. La mise en présence du sérum E₀ avec tous les antigènes d'origine urinaire, donne les résultats suivants consignés dans le tableau ci-dessous (1^{re} ligne) :

ANTIGÈNES GLUCIDO-LIPIDIQUES								
	E ₀	E ₁	E ₂	E ₃	E ₄	E ₅	E ₆	E ₇
Sérum E ₀	+	—	—	—	—	—	—	—
Sérum E ₅	—	+	+	+	+	+	+	+

Le colibacille urinaire qui a servi à préparer le sérum est donc différent des autres. Nous préparons un deuxième sérum avec le coli E₅. Mis en présence des antigènes de tous les colibacilles urinaires, il donne les résultats figurés sur la deuxième ligne du tableau.

Donc les 7 autres souches de colibacilles urinaires sont identiques.

Par ailleurs on isole des matières fécales prélevées le 11 novembre 8 souches de colibacilles, appelés F (de F₀ à F₇). 7 d'entre eux ont les caractères biochimiques du *B. coli communis* :

Indol	+
Glucose	+
Lactose	+
Saccharose	—
Gélatine	—

Seul, le colibacille F₅ présente des réactions un peu différentes qui sont les suivantes :

Indol	+	
Glucose	+	
Lactose	+	(fermentation minime et tardive)
Saccharose	+	
Gélatine	—	

On pratique alors l'expérience principale : comparaison des colibacilles urinaires avec les colibacilles intestinaux, par mise en présence des deux sérums

antibactériens d'origine urinaire avec les antigènes des colibacilles d'origine fécale. Les résultats sont les suivants :

ANTIGÈNES GLUCIDO-LIPIDIQUES											
	E ₀	E ₅	F ₀	F ₁	F ₂	F ₃	F ₄	F ₅	F ₆	F ₇	
Sérum E ₀	+	—	—	—	—	—	—	+	—	—	
Sérum E ₅	—	+	+	—	—	+	—	—	+	—	

D'après ce tableau, il ressort nettement que, chez cette malade, 3 colibacilles intestinaux sur 8 sont identiques au colibacille abondamment répandu dans les urines. Une 4^e souche F₅ est également identique à un 2^e colibacille pathogène rencontré dans les urines et avec cette particularité que biochimiquement les deux germes s'étaient montré différents. Nous avons suffisamment insisté sur la nature variable, inconsistante, non spécifique, des réactions biochimiques des colibacilles pour que ce fait puisse nous étonner beaucoup. Cependant, comme nous avons conservé les deux souches E₀ et F₅ repiquées déjà deux fois, nous avons, trois mois après le 1^{er} examen, contrôlé à nouveau les réactions biochimiques des deux germes.

Ce deuxième examen nous montrait :

E ₀		F ₅	
—		—	
Indol	+	Indol	+
Glucose	+	Glucose	+
Lactose	—	Lactose	—
Saccharose	—	Saccharose	—
Gélatine	—	Gélatine	—

Ces deux germes devenus biochimiquement semblables, ne fermentant plus le lactose ni l'un ni l'autre, devaient alors se ranger parmi les paracolibacilles.

En définitive, chez cette première malade, une série de résultats un peu complexes nous montrent cependant que les colibacilles générateurs de la pyéloné-

Tous les colibacilles urinaires sont donc identiques :

Un premier prélèvement de matières fécales est effectué le 13 novembre.

Un deuxième prélèvement de matières fécales est pratiqué le 17 novembre.

Un troisième prélèvement de matières fécales est effectué le 19 novembre.

De ces trois prélèvements on isole 18 souches de colibacilles, numérotés de D₀ à D₁₇, qui ont toutes les caractères biochimiques du *B. coli communis*.

La comparaison des colibacilles urinaires et des colibacilles intestinaux, obtenue en mettant en contact les sérums C₀ avec les antigènes de D₀ à D₁₇, donne les résultats suivants :

ANTIGÈNES GLUCIDO-LIPIDIQUES

	D ₀	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	D ₅	D ₆	D ₇	D ₈
Sérum C ₀ ...	±	±	—	—	—	±	±	—	—
	D ₉	D ₁₀	D ₁₁	D ₁₂	D ₁₃	D ₁₄	D ₁₅	D ₁₆	D ₁₇
Sérum C ₀ ...	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Comme on le voit, un léger précipité est noté dans 4 tubes, mais ce précipité n'est en rien comparable à l'abondant précipité que donnaient les souches urinaires. Or il ne s'agit pas là d'une concentration antigénique différente puisque, en diluant les antigènes urinaires jusqu'à l'obtention d'une opacité égale à celle des antigènes intestinaux, la grosse disproportion du précipité n'a pas été modifiée.

Comment interpréter ces faits?

Nous avons recherché si la réaction était réversible. Préparant un sérum antibactérien, avec l'un des colibacilles intestinaux D₀ dont l'antigène précipite en présence du sérum C₀, ce sérum ne nous donne de précipité avec aucune souche en dehors de la sienne propre.

ANTIGÈNES GLUCIDO-LIPIDIQUES

	C ₀	C ₅	D ₀	D ₁	D ₂	D ₅	D ₆	D ₇
Sérum D ₀ ...	—	—	+	—	—	—	—	—

En résumé, on peut donc dire que, chez cette malade, aucun des colibacilles intestinaux n'était identique au colibacille recueilli dans les urines.

Peut-être tout au plus existe-t-il dans quelques souches de colibacilles intestinaux un facteur antigénique commun aux souches de colibacille urinaire? (Nous aurons l'occasion de revenir ultérieurement sur ces faits.)

Ajoutons que chez cette malade un prélèvement de sang pratiqué le 10 janvier 1942 ne montra aucune tendance du sérum à précipiter avec les antigènes de colibacille urinaire C₀.

3° observation :

Infection urinaire chronique

Il s'agit d'un malade, M. M..., hospitalisé à l'hôpital R.-Poincaré, pour une arthrite vertébrale. Dans ses antécédents, le malade mentionnait un long passé d'infection urinaire à colibacilles pour laquelle une exploration des voies urinaires n'avait montré aucune lésion chirurgicale. Le malade présentait en outre des troubles intestinaux: constipation habituelle, douleurs abdominales. Pendant son séjour à l'hôpital, un examen d'urines recueillies par cathétérisme montre en effet la présence de pus et de colibacilles. Pas de B.K. Il s'agit de gros coccobacilles Gram négatif.

Le 13 janvier 1942, on prélève des urines dont on isole 6 souches de colibacilles H (de H₀ à H₅) qui présentent tous les caractères biochimiques typiques du *B. lactis aerogenes*: colonies bulleuses en milieu lactosé, ayant les réactions suivantes :

Indol	—	
Glucose	+	avec forte production de gaz
Lactose	+	
Saccharose	+	
Gélatine	—	

Le 22 janvier 1942, un deuxième prélèvement d'urine montre encore 4 souches (de H₆ à H₉) de *B. lactis aerogenes*. Un sérum antibactérien est préparé à partir de la souche H₇.

Sérologiquement ces 10 souches de colibacilles urinaires, quoique prélevées à deux dates différentes, sont toutes identiques, comme le montre le tableau suivant :

ANTIGÈNES GLUCIDO-LIPIDIQUES										
	H ₀	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	H ₆	H ₇	H ₈	H ₉
Sérum H ₇	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Le 22 janvier 1942, en même temps que les urines, sont prélevées des matières fécales dont on isole 12 souches de colibacilles (de I₁ à I₁₂). Un deuxième prélèvement de matières fécales effectué le 23 janvier permet d'isoler 6 nouvelles souches (de I₁₃ à I₁₈).

Parmi ces colibacilles intestinaux, la plupart sont représentés par un type biochimique de *B. coli cloacae* liquéfiant la gélatine et ayant les réactions suivantes :

Indol	—
Glucose	+
Lactose	+
Saccharose	+
Gélatine	+

les autres types étant représentés par des *B. coli communis*.

Aucun *B. lactis aerogenes* n'a pu être isolé des selles du malade. Néanmoins, nous avons terminé notre

observation en mettant en contact le sérum de colibacille urinaire H₇ avec les antigènes des colibacilles intestinaux. Nous avons obtenu :

ANTIGÈNES GLUCIDO-LIPIDIQUES

Sérum H ₇ ...	I ₁	I ₂	I ₃	I ₄	I ₅	I ₆	I ₇	I ₈	I ₉
	+ ?	+ ?	—	—	—	—	—	—	—
Sérum H ₇ ...	I ₁₀	I ₁₁	I ₁₂	I ₁₃	I ₁₄	I ₁₅	I ₁₆	I ₁₇	I ₁₈
	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Comme on le voit, un très léger voile a été constaté dans 2 tubes, mais extrêmement minime, absolument incomparable aux réactions franchement positives de notre 1^{re} observation.

Donc, chez ce malade encore, aucun des colibacilles intestinaux n'est identique au colibacille responsable de l'infection urinaire.

4^e observation :

Pyélonéphrite chronique à colibacilles

Il s'agit d'une malade, Mme C..., suivie à la consultation de médecine de l'hôpital Necker depuis 1937 pour une infection urinaire à colibacilles. Cette malade, devant le caractère rebelle de la colibacillurie, a été examinée à la clinique urologique de l'hôpital Necker. Une hydronéphrose du rein droit semble être à l'origine de cette infection chronique. Par périodes, la malade présente des poussées de sa pyélonéphrite avec des douleurs lombaires, un peu de fièvre, des urines plus troubles.

Le 18 février 1942 un prélèvement aseptique d'urine est pratiqué chez cette malade. On y trouve encore une assez grande quantité de pus et de nombreux bacilles Gram négatif.

10 souches de colibacilles K sont isolées de ces uri-

nes (de K₀ à K₉). Elles ont tous les caractères biochimiques du *B. coli communis*, sauf en ce qui concerne la réaction de l'indol qui n'est que très faiblement positive. Elles présentent les réactions suivantes :

Indol	+
Glucose	+
Lactose	+
Saccharose	—
Gélatine	—

Le coli K₁ sert à préparer un sérum antibactérien K₁. Avec ce sérum on établit que toutes les souches de colibacilles urinaires sont sérologiquement identiques comme le prouve le tableau suivant :

ANTIGÈNES GLUCIDO-LIPIDIQUES

	K ₀	K ₁	K ₂	K ₃	K ₄	K ₅	K ₆	K ₇	K ₈	K ₉
Sérum K ₁ ..	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Le 21 février, on pratique un prélèvement de matières fécales qui permet d'isoler 8 souches de colibacilles (de L₀ à L₇). Ces colibacilles sont différents biochimiquement. Quelques-uns, comme les colibacilles urinaires, ont les réactions du *B. coli communis*; d'autres ont les caractères du *B. coli communior* :

Indol	+
Glucose	+
Lactose	+
Saccharose	+
Gélatine	—

D'autres ont les caractères du *B. lactis aerogenes*.

Quoi qu'il en soit, aucun de ces germes, dans l'étude comparative avec les colibacilles urinaires, ne se montre identique à ceux-ci :

ANTIGÈNES GLUCIDO-LIPIDIQUES

	L ₀	L ₁	L ₂	L ₃	L ₄	L ₅	L ₆	L ₇
Sérum K ₁ ...	—	—	—	—	—	—	—	—

6° observation

C'est une malade, Mme V..., hospitalisée à l'hôpital Raymond-Poincaré depuis le 15 mars 1942, pour un syndrome douloureux fébrile de l'hypocondre droit, se prolongeant depuis plusieurs semaines. Cette malade présentait en outre dans son passé des épisodes d'infection urinaire à colibacilles; une intervention chirurgicale qui devint rapidement obligatoire sur le foyer suppuré donna issue à un pus abondant dans lequel on ne mit en évidence que du staphylocoque. Mais avant l'intervention, un examen d'urines recueillies aseptiquement révéla l'existence de pus et de colibacilles.

Le 20 mars, un prélèvement d'urines permet d'isoler 6 souches de coli (de O₀ à O₅) qui avaient tous les caractères du *B. coli communis*. Le sérum antibactérien préparé avec la souche O₀ permet d'établir que tous les colibacilles urinaires sont sérologiquement identiques.

		ANTIGÈNES GLUCIDO-LIPIDIQUES					
		O ₀	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅
Sérum	O ₀ ...	+	+	+	+	+	+

Le même jour, 20 mars, un prélèvement de matières fécales est effectué; on en isole 12 souches d'un colibacille ayant les mêmes caractères biochimiques que le colibacille urinaire, c'est-à-dire du *B. coli communis* (de P₀ à P₁₁).

La mise en présence du sérum de colibacille urinaire O₀ avec les antigènes des colibacilles intestinaux ne donna aucune précipitation.

		ANTIGÈNES GLUCIDO-LIPIDIQUES											
		P ₀	P ₁	P ₂	P ₃	P ₄	P ₅	P ₆	P ₇	P ₈	P ₉	P ₁₀	P ₁₁
Sérum	O ₀ .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Le colibacille urinaire n'était identique à aucun des constituants de la flore intestinale de la malade.

7° observation

C'est une malade chronique de l'hôpital de Garches, Mme B..., qui depuis plusieurs années était porteuse d'une infection urinaire chronique à colibacilles. Au cours d'une poussée fébrile, avec signes de cystite, un examen des urines montre une grande quantité de pus avec de nombreux bacilles Gram négatif, sans B.K.

Le 29 mars 1942 on isole 5 souches de colibacilles de ces urines (de T₀ à T₄).

Un sérum antibactérien est préparé à partir de la souche T₀. Les 5 souches de colibacille urinaire sont toutes représentées par du *B. coli communis* et, sérologiquement, elles se révèlent toutes identiques, en présence du sérum T₀.

ANTIGÈNES GLUCIDO-LIPIDIQUES

	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
Sérum T ₀ ...	+	+	+	+	+

Le 29 mars également, on effectue un prélèvement des matières fécales de la malade. 11 souches de colibacilles sont isolées de ces matières fécales (de T₅ à T₁₅) ; 8 de ces souches ont les caractères du *B. coli communis*, les 3 autres étant du *B. lactis aerogenes*. Les antigènes de ces souches mis en présence du sérum de colibacille urinaire T₀ ne donnent aucune réaction de précipitation.

ANTIGÈNES GLUCIDO-LIPIDIQUES

	T ₅	T ₆	T ₇	T ₈	T ₉	T ₁₀	T ₁₁	T ₁₂	T ₁₃	T ₁₄	T ₁₅
Sérum T ₀	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

8° observation :

Pyélonéphrite aiguë gravidique

Il s'agit d'une malade, Mme J..., hospitalisée à l'hôpital Claude-Bernard depuis le 15 juin 1942 pour un

érythème scarlatiniforme. Cette malade présentait une fièvre modérée à 38°-38°5, mais se plaignait surtout de douleurs lombaires et la palpation mettait en évidence un point douloureux costo-vertébral à droite. Or la malade est enceinte de deux mois et demi. Un examen des urines recueillies aseptiquement montre la présence de pus et de colibacilles en assez grande quantité.

Sur un échantillon d'urines prélevé le 18 juin, on isole 6 souches de colibacilles ayant tous les caractères biochimiques du *B. coli communis* (de Q₀ à Q₅). Le sérum antibactérien préparé avec Q₀ permet de mettre en évidence l'identité sérologique des 6 souches de colibacilles urinaires.

ANTIGÈNES GLUCIDO-LIPIDIQUES

	Q ₀	Q ₁	Q ₂	Q ₃	Q ₄	Q ₅
Sérum Q ₀ . . .	—	—	—	—	—	—

Le même jour, 18 juin, un prélèvement de matières fécales est effectué. Malheureusement, sur les 6 souches isolées, 4 seulement étaient des colibacilles (de Q₆ à Q₉), et, parmi ces 4 souches, une seulement était constituée de *B. coli communis*. Les 3 autres étaient des *B. lactis aerogenes*. Il ne fut pas possible, par la suite, d'effectuer un nouveau prélèvement de matières fécales, la malade ayant quitté l'hôpital.

Les 4 antigènes préparés à partir des souches fécales ne donnèrent aucune précipitation avec le sérum Q₀.

ANTIGÈNES GLUCIDO-LIPIDIQUES

	Q ₆	Q ₇	Q ₈	Q ₉
Sérum Q ₀ . . .	—	—	—	—

Mais le trop petit nombre de souches fécales, d'une part, la diversité des types biochimiques des colibacilles, d'autre part, ne permettent pas d'acorder une grande valeur à ce résultat négatif.

9^e observation :

Pyélonéphrite gravidique et post-gravidique

C'est notre dernière observation par contre qui nous donna les résultats les plus intéressants.

C'est une malade, Mme D..., qui, au 8^e mois de sa grossesse, offre tous les signes d'une pyélonéphrite gravidique classique. Le 15 juillet, la malade présente un malaise général, de la fièvre, des douleurs lombaires. Un examen microscopique des urines recueillies aseptiquement montre la présence de pus et de nombreux bacilles Gram négatif ayant tous les caractères du colibacille.

Le 18 juillet, on isole des urines 6 souches de colibacilles (de S₁ à S₆), qui ont toutes les propriétés biochimiques du *B. coli communis*.

Le lendemain, 19 juillet, de nouvelles urines sont prélevées. 6 nouvelles souches (de S₇ à S₁₂) sont isolées). Ce sont toujours des *B. colis communis*. Un sérum antibactérien est préparé avec l'un de ces colibacilles urinaires, la souche S₁.

Les antigènes glucido-lipidiques de toutes les souches de colibacilles urinaires sont mis en présence de ce sérum S₁. Tous les colibacilles urinaires se révèlent identiques sérologiquement, tant ceux du premier jour que ceux du lendemain.

ANTIGÈNES GLUCIDO-LIPIDIQUES

	S ₁	S ₂	S ₃	S ₄	S ₅	S ₆	S ₇	S ₈	S ₉	S ₁₀	S ₁₁	S ₁₂
Sérum S ₁	..	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Le 29 juillet des matières fécales sont prélevées chez la malade; on en isole 12 souches de colibacilles qui sont toutes des *B. coli communis* (de S₁₃ à S₂₄).

Les antigènes sont préparés pour 10 de ces souches fécales. La mise en présence de ces antigènes avec le

sérum antibactérien d'origine urinaire S₁ donne les résultats suivants :

ANTIGÈNES GLUCIDO-LIPIDIQUES

	S ₁₃	S ₁₄	S ₁₅	S ₁₆	S ₁₇	S ₁₈	S ₁₉	S ₂₀	S ₂₁	S ₂₄	S ₁
Sérum S ₁	—	+	—	+	—	—	—	—	+	+	+

On voit que parmi les colibacilles intestinaux de la malade, 3 souches sur 10 sont identiques au colibacille urinaire.

Un premier point est donc déjà acquis. Chez cette malade, le colibacille pathogène est retrouvé dans une partie notable de sa flore intestinale.

L'évolution de la pyélonéphrite de cette malade fut rapidement favorable. Après quelques jours, tout rentra dans l'ordre. La fièvre disparut. Les urines redevinrent claires. Elles ne renfermèrent plus de colibacilles.

L'accouchement survient normalement le 8 août 1942. Mais six jours après l'accouchement de nouveaux signes de pyélonéphrite apparaissent. Frisson, fièvre à 39°. Aucun signe d'infection utérine n'est noté. Un prélèvement d'urine montre, par contre, la présence de pus et de colibacilles.

Un prélèvement de ces urines est pratiqué le 14 août 1942. On en isole 6 souches de colibacilles (de S₂₅ à S₃₀) qui sont encore du *B. coli communis*. Leurs antigènes mis au contact du sérum S₁ de colibacille urinaire du mois précédent donnent une précipitation dans tous les tubes.

ANTIGÈNES GLUCIDO-LIPIDIQUES

	S ₂₅	S ₂₆	S ₂₇	S ₂₈	S ₂₉	S ₃₀
Sérum S ₁ . . .	+	+	+	+	+	+

Cette deuxième poussée de pyélonéphrite est donc causée par le même colibacille que la première.

Des matières fécales sont prélevées chez la malade

seulement deux semaines après, le 28 août. On en isole 8 souches (de S₃₁ à S₃₈) ; sur ces 8 souches, 5 ont les caractères du *B. coli communis* : ce sont S₃₁, S₃₂, S₃₄, S₃₅, S₃₆ ; les autres ne donnent pas la réaction de l'indol.

Or, comme le montre le tableau ci-dessous, parmi ces 5 souches de *B. coli communis*, 2 se montrent identiques au colibacille urinaire.

ANTIGÈNES GLUCIDO-LIPIDIQUES

	S ₃₁	S ₃₂	S ₃₃	S ₃₄	S ₃₅	S ₃₆	S ₃₇	S ₃₈	S _i
Sérum S _i	—	+	—	—	—	+	—	—	+

Ces nouveaux résultats apportent donc la confirmation des résultats primitifs : le colibacille pathogène urinaire est retrouvé, en notable proportion, dans la flore intestinale de la malade.

Pour contrôler ces résultats, nous avons voulu nous assurer que les réactions de précipitation obtenues étaient bien réversibles. Pour cela, un sérum antibactérien est préparé à partir d'une des souches fécales de colibacilles qui s'est montrée identique avec le colibacille urinaire. Le sérum S₂₄ est ainsi préparé. Il est mis en présence de divers antigènes d'origine urinaire et d'origine fécale, des premiers et deuxièmes prélèvements, et les mêmes résultats sont obtenus comme le montre le tableau suivant :

ANTIGÈNES GLUCIDO-LIPIDIQUES

	S ₁	S ₂₄	S ₂₉	S ₃₀	S ₃₁	S ₃₂	S ₃₄	S ₃₅	S ₃₆	S ₃₇	S ₃₈
Sérum S ₂₄ .	+	+	+	+	—	+	—	—	+	—	—

En résumé, dans cette observation, nous avons pu établir à 2 reprises l'identité sérologique d'un colibacille pathogène urinaire avec une partie notable des colibacilles de la flore intestinale du sujet infecté. D'autre part, nous pouvons noter un autre fait intéressant.

Dans 2 poussées aiguës successives, survenues à un

mois d'intervalle, c'est le même colibacille qui s'est montré responsable de l'infection. Tout s'est passé comme si les bactéries étaient demeurées dans les voies urinaires pendant la guérison passagère. Par ailleurs, d'après ce que nous connaissons de la variabilité de la flore intestinale colibacillaire et de son renouvellement partiel dans le temps, il faut admettre que le colibacille générateur de ces deux poussées de pyélonéphrite représentait l'un des constituants essentiels de la flore intestinale de la malade pour qu'on ait pu l'y retrouver après plus d'un mois.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

D'après toutes ces observations, nos conclusions peuvent se résumer comme suit :

Dans deux cas de pyélonéphrite aiguë gravidique, il nous a été donné d'assister au premier épisode urinaire présenté par les malades. Or c'est précisément dans ces deux cas que nous avons pu retrouver aisément le colibacille infectant de l'appareil urinaire parmi les constituants de la flore fécale du sujet.

Dans 6 autres cas, les malades étaient depuis un temps plus ou moins long la proie de l'infection colibacillaire lorsque nous les avons, pour la première fois, examinés au point de vue bactériologique. Pour certains, il s'agissait d'infections urinaires chroniques évoluant sans interruption depuis plusieurs années; pour d'autres, il s'agissait de récidives de pyélonéphrites aiguës qui étaient survenues lors de grossesses antérieures. En règle générale, il ne nous a pas été donné de retrouver dans les matières fécales de ces malades les types de colibacilles isolés des urines.

Or d'après ce que nous savons de la variabilité et du renouvellement de la flore intestinale normale, ces résultats pouvaient être attendus. En effet, lors d'une

infection urinaire aiguë récente, le colibacille urinaire, d'après la théorie du syndrome entéro-rénal, proviendrait de l'intestin, d'où sa migration dans le sang se serait effectuée les heures ou les jours précédents. Il est donc logique de le retrouver encore dans l'intestin au moment de l'examen. Au contraire, lorsqu'il s'agit d'infections urinaires chroniques, le colibacille infectant est passé dans les voies urinaires, en un temps très éloigné, des mois et des années auparavant; si bien que, au moment de l'examen, il a complètement disparu de la flore intestinale du sujet.

Toutefois, pour justifier cette hypothèse, il faut admettre que, au cours des poussées aiguës successives présentées par un malade atteint d'infection urinaire chronique, c'est bien toujours le même germe qui entre en action après être resté à demeure dans les voies urinaires. Tout semble se dérouler comme si, à un certain moment, un colibacille fécal, saprophyte habituel, pouvait passer de l'intestin dans l'arbre urinaire pour s'y fixer et y demeurer inchangé pendant un temps plus ou moins long, durant lequel la flore intestinale serait sujette aux remaniements et renouvellements habituels, en sorte qu'en règle générale le germe responsable de l'infection urinaire disparaîtrait bientôt des matières fécales tout en persistant dans les voies urinaires.

Nous n'avons pas recherché si le même colibacille était retrouvé identique dans les urines d'un même sujet à des années d'intervalle. Mais dans deux cas, comme nous l'avons vu, nous avons effectué un 2^e prélèvement d'urines, l'un à 10 jours du premier, l'autre un mois après le premier, et dans ces deux cas, c'est bien le même type de colibacille sérologiquement identique qui a été retrouvé lors du 2^e examen.

Il va sans dire qu'un tel schéma demandera à être confirmé par des observations bien plus nombreuses que celles dont nous venons de relater les résultats

avant de pouvoir être considéré comme l'expression fidèle et générale de la réalité. Nous nous proposons, s'il nous est possible de le faire, de répéter, avec la même méthode précise d'étude des colibacilles, les mêmes expériences en partant des colibacilles isolés d'infections vésiculaires, de septicémies pour essayer de résoudre ces difficiles problèmes que pose la pathogénie des infections à colibacilles.

LES COLIBACILLES « PATHOGENES » ET LES COLIBACILLES SAPROPHYTES

L'analyse de nos résultats nous a conduite à envisager d'autres problèmes posés par la pathogénie des infections colibacillaires.

Tout d'abord existe-t-il *un* colibacille « pathogène »? A cette question, nous pouvons répondre avec certitude : il existe de nombreux types distincts de colibacilles susceptibles de jouer un rôle infectant. Cette conclusion avait déjà été formulée en 1935 par Boivin et ses collaborateurs : l'étude de 25 souches urinaires avait montré à ces auteurs l'existence de nombreux types colibacillaires différant entre eux par la spécificité de leur antigène glucido-lipidique. Récemment, dans un autre domaine, Hallaner vient d'arriver aux mêmes résultats en ce qui concerne des souches de colibacilles isolées d'appendicite gangréneuse. Nos observations confirment tout à fait ces notions puisque chez les 9 malades que nous avons étudiés, les colibacilles isolés des urines se sont tous montrés absolument différents, du point de vue sérologique, d'un malade à l'autre. Il faut d'ailleurs noter que les simples caractères biochimiques nous avaient déjà montré que au moins deux types différents de colibacilles étaient en cause dans ces pyélonéphrites puisque nous avons rencontré 7 fois le *B. coli communis* et deux fois le *B. lactis aérogenes*.

Nous pouvons donc conclure qu'il existe un très grand nombre de types colibacillaires distincts sus-

ceptibles d'infecter les voies urinaires, types dont un catalogue quelque peu complet ne saurait être dressé qu'à la suite d'une enquête bactériologique de très longue haleine.

Mais chacun de ces types colibacillaires infectants représente-t-il un germe aussi nettement spécialisé dans sa fonction pathogène que peut l'être par exemple le B. d'Eberth ou bien, au contraire, peut-il jouer selon les circonstances, tantôt le rôle d'un simple saprophyte intestinal et tantôt celui d'un agent d'infection des voies urinaires? Nos observations ne nous permettent pas d'apporter à cette question une réponse définitive. Cependant, la méthode des antigènes nous a montré quelle valeur elle pourrait présenter dans l'étude de ces problèmes.

C'est ainsi que chez l'une de nos malades atteinte de pyélonéphrite aiguë gravidique, nous avons isolé comme nous l'avons vu précédemment, des souches de colibacilles urinaires de S₁ à S₁₂ et de S₂₅ à S₃₀. Tous ces colibacilles urinaires s'étaient révélés identiques sérologiquement. Nous avons vu également que chez cette même malade l'étude des matières fécales a montré à deux reprises l'existence de plusieurs types colibacillaires intestinaux identiques aux colibacilles urinaires.

A peu près dans les mêmes jours, nous avons examiné la flore intestinale de deux personnes de l'entourage de la malade. Ces personnes ne présentaient aucun signe d'infection quelconque. Or, chez le mari de la malade nous avons trouvé sur 26 souches de colibacilles isolées des matières fécales (de S₄₆ à S₇₁) 4 types de colibacilles identiques au colibacille urinaire S₁. Par ailleurs, l'examen des selles de l'enfant de la malade, un nourrisson nourri au lait de vache, a montré sur 4 souches de colibacilles isolés deux souches S₄₃ et S₄₅ identiques au colibacille urinaire infectant de la mère.

Ces résultats peuvent se résumer comme suit :

ANTIGÈNES GLUCIDO-LIPIDIQUES DES COLIBACILLES INTESTINAUX DE M ^m D...									
	S ₁₃	S ₁₄	S ₁₅	S ₁₆	S ₁₇	S ₁₈	S ₁₉	S ₂₀	S ₂₁
Sérum S ₁ .. (Coli urinaire)	—	+	—	—	—	—	—	—	+
	S ₂₄	S ₃₁	S ₃₂	S ₃₁	S ₃₈	S ₃₆	S ₃₇	S ₃₈	
Sérum S ₁ .. (Coli urinaire)	+	—	+	—	—	+	—	—	

ANTIGÈNES GLUCIDO-LIPIDIQUES DES COLIBACILLES INTESTINAUX DE M. D...													
	S ₁₆	S ₁₇	S ₁₈	S ₁₉	S ₂₀	S ₂₁	S ₂₂	S ₂₃	S ₂₄	S ₂₅	S ₂₆	S ₂₇	S ₂₈
Sérum S ₁ .. (Coli urinaire)	—	+	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—
	S ₂₉	S ₃₀	S ₃₁	S ₃₂	S ₃₃	S ₃₄	S ₃₅	S ₃₆	S ₃₇	S ₃₈	S ₃₉	S ₄₀	S ₄₁
Sérum S ₁ .. (Coli urinaire)	—	—	—	+	—	—	—	+	—	—	—	—	—

ANTIGÈNES GLUCIDO-LIPIDIQUES
DES COLIBACILLES INTESTINAUX DE L'ENFANT D...

	S ₃₉	S ₄₂	S ₄₄	S ₄₅
Sérum S ₁ .. (Coli urinaire)	—	+	—	+

Bien plus, ce même colibacille infectant S₁ se révéla identique sérologiquement à un colibacille B₆ isolé un an auparavant de la flore intestinale d'un sujet normal. Pour ce colibacille infectant, il s'agit donc, à n'en pas douter, d'un de ces germes jouant essentiellement un rôle de saprophyte banal dans les matières fécales.

Cependant si les colibacilles intestinaux peuvent éventuellement jouer le rôle de colibacilles pathogènes, il semble bien que seules certaines espèces de ces colibacilles saprophytes soient douées de potentialité pathogène. Il est intéressant, en effet, de constater qu'en règle générale, l'appareil urinaire d'un malade n'est infecté que par un seul type de coliba-

cille qui persiste sans changement durant toute l'infection. Chez 8 de nos malades, alors que nous avons isolé des urines un nombre assez important de souches colibacillaires, allant jusqu'à 12, nous avons toujours trouvé un seul type de colibacille infectant, qu'il s'agisse de *B. coli communis* ou de *B. lactis aerogenes*. Seule, la 9^e malade montra dans ses urines 2 types différents de colibacilles. Or, connaissant le polymorphisme de la flore intestinale, il serait bien surprenant que le simple hasard permette toujours à de mêmes types de colibacilles de traverser la muqueuse intestinale. Il s'agit bien plutôt de certaines espèces de colibacilles saprophytes qui, par des moyens que nous ignorons, acquièrent la propriété de pouvoir traverser la muqueuse intestinale; ou bien, si l'on admet que plusieurs espèces de colibacilles peuvent traverser cette muqueuse, peut-être seules certaines d'entre elles possèdent-elles une propriété de résistance à l'action bactéricide du sang.

Or, existe-t-il quelques caractères spéciaux qui rapprocheraient les uns des autres les types de colibacilles « pathogènes » et qui les sépareraient de l'ensemble des types colibacillaires de la flore intestinale normale? Nous n'avons rencontré rien de net ni du côté de la virulence, ni du côté de l'équipement toxique des germes : aucun caractère général qui permettrait de tracer une frontière entre les colibacilles de la flore intestinale normale et les colibacilles « pathogènes » provenant des urines des pyélonéphritiques.

Quelle que soit leur origine, les colibacilles demeurent de virulence toujours basse à l'égard des animaux courants de laboratoire (souris, cobaye, lapin) auxquels il faut inoculer des centaines de millions ou des milliards de microbes pour amener la mort, par toxémie, semble-t-il bien. Qu'ils proviennent des matières fécales de sujets normaux ou des urines infectées, les colibacilles montrent sensible-

ment la même richesse en un antigène glucido-lipidique présentant toujours à peu près le même degré de toxicité. Mais, comme l'a découvert Vincent, le colibacille peut donner naissance non seulement à une endotoxine (celle qui, depuis lors, a été isolée par voie chimique par Boivin et dont il a démontré la nature glucido-lipidique et l'identité avec l'antigène O de la bactérie), mais encore à une exotoxine neurotrope. Cette neurotoxine, dont Boivin a pu mettre en évidence la nature protéique et le mode de formation par ces bactéries, paraît se présenter sous plusieurs variantes sérologiquement distinctes. Elle n'est produite, et toujours en petites quantités, que par certaines seulement des souches urinaires et par certaines seulement des souches fécales. Le plus souvent, on peut ne pas rencontrer du tout cette toxine et cela qu'il s'agisse de germes d'origine urinaire ou de germes saprophytes d'origine fécale. Il ne semble donc guère possible d'attribuer une sérieuse importance à cette neurotoxine dans l'établissement du tableau clinique de l'infection colibacillaire.

En définitive, compte tenu de nos connaissances, il n'est pas encore possible de tracer une frontière entre des colibacilles « pathogènes » et des colibacilles saprophytes, mais d'ailleurs ces colibacilles saprophytes posent encore beaucoup d'autres problèmes concernant leur rôle en pathologie infectieuse : tel est en premier lieu le problème de l'origine des anticorps « naturels ». La possibilité d'individualiser les types de colibacilles grâce à la considération de leur structure antigénique doit permettre sans doute d'étudier ces problèmes.

Chez une même souche de colibacilles, aussi bien que chez une même souche de *Salmonella*, on peut rencontrer des « facteurs antigéniques » distincts, à chacun desquels correspond un anticorps particulier. L'existence d'un facteur antigénique commun à deux

souches de colibacilles (sérologiquement distinctes par d'autres facteurs) donne lieu à des réactions croisées dans la précipitation des antigènes glucido-lipidiques de ces germes. Dans chacun de ces colibacilles existent donc deux facteurs antigéniques absolument distincts dont l'un est commun aux deux germes pendant que l'autre est caractéristique du germe considéré. Au cours des épreuves de précipitation des antigènes glucido-lipidiques on rencontre parfois des réactions croisées entre des colibacilles d'une part et d'autre part des germes appartenant à des groupes voisins.

Kauffmann a montré récemment que certaines souches de colibacilles pourtant typiques quant à leurs caractères biochimiques présentent en ce qui concerne leur agglutination somatique des réactions croisées avec les *Salmonella*. Boivin ayant eu l'occasion d'étudier dans des réactions de précipitation les antigènes glucido-lipidiques de très nombreuses souches bactériennes appartenant au grand groupe des germes entériques a rencontré des réactions croisées entre quelques souches de colibacilles d'une part et d'autre part des *Salmonella*, des *Proteus* et des dysentériques. C'est ainsi, par exemple, qu'il a trouvé un colibacille portant le facteur antigénique IV du paratyphique B. Depuis lors, nous avons eu entre les mains une souche de colibacilles d'où nous avons pu retirer de petites quantités d'un antigène sérologiquement identique à l'antigène Vi du Bacille typhique. On ne saurait donc tracer, entre les *Salmonella* et les colibacilles, pas plus du reste entre les colibacilles et les *Proteus* ou les dysentériques, des frontières absolues basées sur la spécificité des antigènes somatiques.

Il est fort vraisemblable qu'on découvrirait tout aussi bien des rapports antigéniques entre quelques colibacilles particuliers et le vibrion cholérique ou le bacille pesteux ou encore d'autres bactéries patho-

gènes. De plus, il est assez fréquent de voir les sérums humains agglutiner à bas titre de nombreux colibacilles. S'il est très rare, par contre, de noter une précipitation des antigènes glucido-lipidiques des colibacilles, cela tient uniquement à ce que les réactions d'agglutination sont nettement plus sensibles que les réactions de précipitation.

Or, comme on a montré que, *quoique considérablement moins efficace et moins sûre* que la voie parentérale, la voie orale peut permettre cependant, de vacciner des sujets humains et animaux au moyen de bactéries tuées et de faire apparaître, tout spécialement, de petites quantités d'anticorps O, on doit s'attendre à rencontrer chez l'homme et chez les animaux des réactions spontanées d'immunisation trouvant leur point de départ dans les multiples antigènes que les colibacilles sont susceptibles de libérer dans la cavité intestinale durant la vie. Il ne nous paraît pas douteux qu'il faille chercher dans cette direction l'origine de nombre de ces anticorps dits « naturels » qui existent fréquemment dans le sérum sanguin des hommes et des animaux.

Outre la notion de facteurs antigéniques multiples chez les colibacilles, outre le rôle possible de ces facteurs dans l'origine des anticorps « naturels », les colibacilles présentent encore beaucoup d'autres problèmes pathologiques à résoudre. La part que prennent peut-être certains colibacilles dans l'étiologie des entérites aiguës de l'adulte et du nourrisson, le rôle que pourraient éventuellement jouer les colibacilles dans la production de certaines substances cancérigènes au sein de l'intestin, sont parmi les multiples problèmes encore inscrits au chapitre de la pathologie colibacillaire.

SUR LE TRAITEMENT DES INFECTIONS COLIBACILLAIRES

La multiplicité des types colibacillaires capables de jouer un rôle pathogène comporte, nous semble-t-il, d'importantes conséquences dans le domaine thérapeutique. Par analogie avec ce qui se présente chez les *Salmonella*, il y a tout lieu de penser que l'antigène glucido-lipidique d'un colibacille représente le principe vaccinant du germe et que c'est à l'anticorps correspondant (anticorps O) que se trouvent dévolues les propriétés antiinfectieuses. Or un vaccin ne peut exercer une action immunisante *spécifique* que s'il renferme l'antigène du germe infectant, et un sérum ne peut exercer une action anti-infectieuse *spécifique* que s'il contient l'anticorps correspondant au même germe. A cause de l'extraordinaire multiplicité des types antigéniques chez les colibacilles et quel que soit le soin mis par les fabricants de stocks-vaccins et de sérums à utiliser de nombreuses souches il paraît bien difficile, pour ne pas dire impossible, que chaque malade rencontre dans le stock-vaccin ou le sérum qu'on lui administre, l'antigène ou l'anticorps répondant au colibacille particulier qui l'infecte. Pour la même raison, il paraît impossible qu'un malade atteint d'entérite colibacillaire (si vraiment une telle espèce d'entérite existait bien) puisse retirer quelque bénéfice d'ordre immunologique de l'ingestion, sous forme de vaccin, d'une fraction de milligramme de corps bacté-

riens tués appartenant en règle très générale à des types différents de ceux des colibacilles qui, en grammes au total, se rencontrent au même instant dans l'intestin du sujet!

Beaucoup d'autres thérapeutiques ont été employées dans la lutte contre les infections colibacillaires, en dehors, bien entendu, du traitement de la cause locale pouvant entretenir l'infection.

Après le bactériophage, le sérum de porc, les médications chimiques antiinfectieuses ont connu tour à tour la faveur des thérapeutes : uroformine, salol, mandelate d'ammonium, etc.

Actuellement, il semble bien que l'emploi de nouveaux produits sulfamidés, et, en particulier du sulfamidothiazol, s'avère parfois remarquable dans le traitement des infections colibacillaires. L'action de ce nouveau produit paraît être assez constante. Le sulfamidothiazol est en général bien toléré; il ne s'accumule pas dans l'organisme et des cures répétées et rapprochées sont possibles. Son action dans les infections urinaires est rapide, les urines deviennent aseptiques, les douleurs cessent et la température tombe le plus souvent en deux ou trois jours. Il est certain que l'emploi des sulfamides a réduit l'importance des infections colibacillaires, tout au moins de leurs localisations urinaires; c'est l'avis de tous les chefs de service que nous avons consultés pour rechercher des observations de malades; mais la plupart des auteurs s'accordent à reconnaître que la sédation des signes d'infection n'est parfois que passagère; que les récives demeurent assez fréquentes et que, dans certains cas, il est vrai assez rares, les sulfamides sont restés sans action.

On peut penser que la grande pluralité des types colibacillaires jointe à l'évidente diversité et aussi à la variabilité des mêmes germes en matière de proprié-

tés biochimiques doit entrer en ligne de compte dans l'explication de la résistance plus ou moins grande que peuvent opposer les germes aux médicaments chimiques antiinfectieux.

CONCLUSIONS

I. — Cliniquement, les infections à colibacilles n'ont aucun caractère véritablement spécifique. C'est pourquoi, trop souvent, des infections générales, des infections digestives bâtardes, sont mises sur le compte d'une « colibacillose », sans que rien ne puisse confirmer cette impression clinique. On rencontre, mais rarement, des cas incontestables de septicémie à colibacilles. Les plus fréquentes localisations du germe se font au niveau des voies urinaires et des voies biliaires. Beaucoup plus rarement sont observés des cas de méningite, d'infection pulmonaire, d'infection génitale, etc., dont la preuve bactériologique a été apportée. Dans l'état actuel de nos connaissances, seules doivent être considérées comme de véritables infections à colibacilles les manifestations pathologiques locales ou générales, qui ont été contrôlées bactériologiquement avec de bonnes méthodes ayant permis d'isoler le germe soit dans le sang ou dans les urines; soit, plus rarement, dans la bile ou dans le liquide céphalo-rachidien. Même dans ces cas, les faits demandent à être interprétés avec un sens critique suffisant, étudiant de pair les données cliniques et bactériologiques, afin d'établir si le colibacille est bien le seul responsable de la maladie, ou si, au contraire, comme le fait a été maintes fois reconnu, le colibacille n'intervient qu'en qualité de germe d'infection secondaire.

II. — Si le cadre des infections à colibacilles n'est

pas nettement défini, celui du colibacille lui-même dans la classification des bactéries ne l'est pas beaucoup plus. Il existe de très nombreuses formes de colibacilles. Leurs caractères morphologiques ne permettent pas de les différencier. Leurs caractères biochimiques ont servi de base aux diverses classifications et sont utilisés pour distinguer les colibacilles des bactéries des groupes voisins. Mais ces propriétés sont variables et on pourrait multiplier à l'envi le nombre des variantes biochimiques. Sérologiquement, le groupe des colibacilles apparaît comme étant encore plus hétérogène. Les procédés de classification faisant appel à l'agglutination somatique des bactéries ne peuvent être employés en toute sécurité en matière de colibacilles, car les suspensions de ces germes sont trop peu stables pour permettre usuellement des déductions précises. Au contraire, d'après les travaux de A. Boivin, la constitution antigénique d'un colibacille, et tout spécialement la spécificité précise de son antigène O, représente un caractère stable qui a la valeur d'une fiche signalétique pour ce germe, qui permet de continuer à l'individualiser à travers tous les changements de morphologie et de propriétés biochimiques qu'il peut subir et qui permet aussi de délimiter des « types » antigéniques de colibacilles.

III. — L'étude de la spécificité de l'antigène glucido-lipidique des colibacilles nous a permis d'établir la constitution de la flore intestinale colibacillaire des sujets normaux. En règle générale, à un moment donné, un sujet possède plusieurs types de colibacilles dans ses matières fécales. Tantôt les divers types présents montrent sensiblement la même fréquence, tantôt un d'entre eux prédomine nettement. D'un jour à l'autre, la flore colibacillaire d'un sujet demeure en général à peu près inchangée; mais la même flore se renouvelle souvent du tout au tout en l'espace d'un ou de quelques mois. Des individus sans contact entre

eux peuvent montrer quelques types colibacillaires communs. Des types communs se rencontrent bien plus fréquemment lorsque les individus vivent en étroit contact les uns avec les autres, ayant la même alimentation, le même logis, etc., sans cependant qu'on puisse noter, à beaucoup près, une totale uniformité des flores colibacillaires chez de tels sujets. L'ensemble de ces faits conduit à admettre qu'il existe dans la nature un nombre extrêmement grand de types colibacillaires différents dont le catalogue reste entièrement à dresser.

IV. — Notre méthode utilisant le caractère spécifique des antigènes glucido-lipidiques nous a permis d'apporter une contribution à l'étude de la pathogénie, encore discutée, des infections à colibacilles, en ce qui concerne l'origine du germe pathogène. Dans deux pyélonéphrites gravidiques aiguës, récentes, constituant le premier épisode urinaire dans la vie des malades, le colibacille infectant des urines a été retrouvé comme étant l'un des constituants essentiels de la flore intestinale de ces malades. Dans 6 cas d'infection urinaire récidivante ou chronique, le colibacille infectant n'a pas été retrouvé dans les matières fécales des sujets. En présence de ces résultats, il y a lieu de penser que c'est bien un colibacille intestinal qui, empruntant vraisemblablement la voie sanguine, va se fixer au niveau des voies urinaires. Le germe infectant demeurerait inchangé dans les voies urinaires au cours des infections chroniques, alors que la flore intestinale subit son renouvellement habituel; ce qui expliquerait que, passé un certain temps, on ne le retrouve plus dans la flore intestinale du sujet. Toutefois, compte tenu du petit nombre de nos résultats, il faut encore attendre avant de pouvoir affirmer la généralité de ces faits.

V. — Nos résultats montrent qu'il n'existe pas *un*

colibacille « pathogène », mais de nombreux types distincts susceptibles de jouer un rôle infectant : les colibacilles isolés chez nos 9 malades étaient tous différents sérologiquement les uns des autres. Est-ce que chacun de ces types infectants se trouve spécialisé dans la fonction pathogène ou bien au contraire n'est-il pas susceptible selon les circonstances de jouer tantôt le rôle d'un saprophyte banal, tantôt celui d'un parasite? Nos observations ne nous permettent guère de trancher ce point d'une façon définitive, encore que dans un cas nous ayons pu retrouver le colibacille infectant un sujet dans la flore fécale d'autres sujets absolument normaux. De plus, il semble que, seules, certaines espèces de colibacilles saprophytes intestinaux seraient douées de potentialité pathogène, puisque, chez tous nos malades, sauf une exception, un seul type de colibacille a été rencontré dans les urines infectées.

VI. — L'extrême multiplicité des types antigéniques de colibacilles montre qu'on ne peut guère attendre une action thérapeutique *spécifique* de l'utilisation des sérums et vaccins anticolibacillaires. Malgré tout le soin apporté à utiliser de nombreuses souches dans la préparation de ces stocks-vaccins et des sérums polyvalents, il semble peu probable que le malade puisse y rencontrer l'antigène ou l'anticorps répondant au colibacille particulier qui l'infecte.

VII. — La possibilité d'individualiser les types de colibacilles grâce à la considération de la structure antigénique des germes permettra sans doute d'étudier d'autres problèmes concernant le rôle du colibacille en pathologie infectieuse. C'est ainsi que la notion des facteurs antigéniques communs à d'autres bactéries, trouvés dans la structure des colibacilles, permet d'envisager comme possible le rôle du colibacille saprophyte intestinal dans l'origine des anticorps « naturels » rencontrés chez certains sujets. De même la

grosse question encore si obscure de la pathogénie des multiples formes d'entérites de l'adulte et du nourrisson trouverait quelque lumière de l'étude antigénique des colibacilles qui permettrait sans doute de conclure avec certitude si le colibacille est responsable ou non de ces affections.

Mais le but que nous avons poursuivi a été bien davantage de créer une méthode précise d'étude des colibacilles que de résoudre aussitôt les gros et difficiles problèmes que pose encore la pathogénie des infections à colibacilles.

Vu

Le Doyen :

BAUDOUIN

Vu

Le Président de Thèse :

LEMIERRE

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. GIDEL

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD et RENAULT. — Sur le rapport du *Bacterium coli* avec le *Bacterium pyogène* des infections urinaires. (*Mém. de Soc. Biol.*, 12 décembre 1891, p. 830.)
- ALBARRAN et HALLÉ. — Note sur une bactérie pyogène et son rôle dans l'infection urinaire. (*Bull. Acad. Méd.*, 1888.)
- ARLO. — Essai de séparation des antigènes colibacillaires par la déviation du complément. (*C. R. Soc. Biol.*, 1914.)
- BOIVIN (A.). — Sur la coexistence possible de l'antigène somatique O complet et de l'haptène polysaccharidique correspondant chez certaines bactéries. (*C. R. Acad. des Sciences*, 12 octobre 1936, t. 203, p. 693.)
- Les antigènes somatiques et flagellaires des bactéries. (*Annales de l'Inst. Past.*, 1938, t. 61, p. 426.)
- *Revue d'Immunologie*, 1940, t. 6, p. 86.
- *Revue d'Immunologie*, 1941, t. 6, p. 273.
- *Revue d'Immunologie*, 1942, t. 7, p. 16.
- BOIVIN (A.) et CORRE (L.). — La structure antigénique base d'une classification rationnelle des colibacilles. (*C. R. Acad. de Méd.*, 16 février 1943.)
- La flore colibacillaire normale de l'intestin et le problème de l'origine des anticorps « naturels ». (*C. R. Acad. de Méd.*, 2 mars 1943.)
- Le problème des colibacilles « pathogènes ». (*C. R. Acad. de Méd.*, 16 mars 1943.)

BOIVIN (A.), CORRE (L.) et LEHOULT (Y.). — *C. R. Soc. de Biol.*, 1942, t. 136, p. 98.

— *C. R. Soc. de Biol.*, 1942, t. 136, p. 257.

— *C. R. Soc. de Biol.*, 1942, t. 136, p. 432.

— Recherches sur les antigènes des colibacilles. (*Revue d'Immunologie*, 1942, t. 7, pp. 97 à 123.)

BOIVIN (A.) et LEHOULT (Y.). — *C. R. de Biol.*, 1943, t. 137.

BOIVIN (A.) et MESROBEANU (L.). — Préparation des antigènes glucido-lipidiques. (*Revue d'Immunologie*, 1935, t. 1, p. 553.)

— Recherches sur les antigènes somatiques et sur les endotoxines des bactéries. (*Revue d'Immunologie*, mars 1936, t. 2.)

BOIVIN (A.), MESROBEANU (L.), MACHERU (G.) et MACHÉRU (A.). — Recherches biologiques et chimiques sur l'antigène somatique « complet » renfermé dans quelques colibacilles. (*C. R. Soc. de Biol.*, 7 novembre 1935, t. 120, p. 1276.)

— Sur les rapports existant entre l'aspect des colonies données par le colibacille et la présence ou l'absence d'antigène somatique « complet » dans ces bactéries. (*C. R. Soc. Biol.*, 21 novembre 1935, t. 121, p. 169.)

BORDET (P.). — *Bull. Acad. Roy. Méd. Belg.*, 1941, t. 6, p. 258.)

BRAILLON et MERLE (P.). — Méningite aiguë à colibacilles. (*Soc. Méd. des Hôp.*, 20 février 1914.)

BUTENANDT (A.) et DANNENBERG (H.). — Ueber die Einwirkung von Colibakterien auf Dehydronorcholen. (*Naturwissenschaften*, 2 janvier 1942, t. 30, p. 52.)

CABOT et CABTREE. — *Surg., Gynéc., and Obst.*, novembre 1916, t. 23, p. 495.

CATHALA. — Pathogénie et étude clinique de la pyélonéphrite gravidique. (*Thèse Paris*, 1904.)

- CELICE, GOUGEROT (L.) et CHASTAND. — Colibacilloses urinaires et sulfamidothiazol. (*Soc. Méd. des Hôp.*, 29 novembre 1940, t. 44.)
- CLADO. — Bactérie septique de la vessie. (*Thèse Paris*, 1887.)
- CLEISZ (L.). — *La pyélonéphrite gravidique et son traitement*. (Doin, éditeurs.)
- DUDGEON. — *J. Hyg. Camb.*, 1924, t. 22, p. 348.
- *J. Hyg. Camb.*, 1926, t. 25, p. 119.
- DUDGEON et PULVERTAFT. — *J. Hyg. Camb.*, 1927, t. 26, p. 285.
- DUDGEON (L.-S.), WORDLEY (E.) et BAWTREE (F.). — *Journ. Hyg.*, 1921, t. 20, p. 137.
- *Journ. Hyg.*, 1922, t. 21, p. 168.
- DUCKREY (H.), RICHTER (R.), VIERTHALER (R.). — Zur Entstehung Krebs erzeugender Substanzen blinn Menschen. (*Naturwissenschaften*, 24 janvier 1941, t. 29, pp. 63-64.)
- ESCHERICH. — *Fortschr. Med.*, 1885, t. 3, pp. 515 et 547.
- FISCH. — Les variations de morphologie du *bacterium coli* dans les infections urinaires. (*Journ. d'Urologie*, 1926.)
- GAEHLINGER. — *Infection intestinale et colibacilloses urinaires*. (Doin, éditeurs.)
- GARD (S.) et ERICSSON (E.-J.). — Studien über colistämme mit Salmonella H. antigenen. (*Zeitschr. Hyg. u. Infektionskr.*, 1939, t. 122, pp. 54-61.)
- GOIFFON (R.). — *Les colibacilloses en pratique médicale*. (Masson, éditeurs.)
- GOURNAY et MOLITOR. — Colibacilloses urinaires et sulfamidothiazol. (*Soc. Méd. des Hôp.*, 29 novembre 1940, t. 44.)
- HABS (H.) et ARJONA (E.). — *Zentralb. Bakt. (Orig.)*, 1935, t. 133, p. 204.
- HALLANER. — Multiplicité des types de colibacilles dans

- les appendicites gangréneuses. (*Zeit. Hyg.*, 1941, t. 123, p. 480.)
- HEITZ-BOYER. — Néphrites et pyélonéphrites d'origine intestinale. (*Soc. Méd. des Hôp.*, 25 juillet. 1919; *Bull.* du 17 octobre 1919.)
- Syndrome entéro-rénal. (*Journal Méd. Franç.*, mai 1923, p. 178.)
- KAUFFMANN. — *Acta patol. microb. Scand.*, 1941, t. 18, p. 225.
- KOSER (S.). — *J. Infect Dis.*, 1918, t. 23, p. 377.
- *J. Bact.*, 1923, t. 8, p. 493.
- *J. Bact.*, 1924, t. 9, p. 59.
- *J. Infect. Dis.*, 1926, t. 38, p. 506.
- DE LAVERGNE. — Septicémies à colibacilles. (*XIX^e Congrès français de Médecine*, Paris, 11-15 octobre 1927, pp. 144-172.)
- LEGUEU et FISCH. — L'étape sanguine du colibacille. (*Soc. franç. d'Urologie*, 1929.)
- LE LORIER et FISCH. — Exposé de quelques particularités de la méthode employée pour l'examen cytologique des urines. (*Soc. de gyn. et d'obstét.*, Paris, 1925.)
- Traitement des colibacilluries par le vaccin anticolibacillaire de Fisch. (*Bull. Soc. gyn. et obst.*, Paris, 1924, p. 769.)
- LEMIERRE (A.). — *Thèse Paris*, 1904.
- Infection rénale d'origine intestinale. (*La Médecine*, 1920.)
- LEMIERRE, AUGIER et MAHOUDEAU-CAMPOYER. — Sur quelques cas de colibacillémie. (*Revue de Médecine*, juin 1932, t. 6, pp. 333-349.)
- LEMIERRE et RIVALLIER. — Colibacillémie gravidique sans pyélonéphrite. (*Soc. Méd. des Hôp.*, 28 mars 1924, p. 439.)

LEPOUTRE. — *Bactériuries, pyélites, pyélonéphrites*. (Doin, éditeurs).

LEVINE. — *J. Bact.*, 1916, t. 1, p. 153.

— *J. Infect. Dis.*, 1916, t. 18, p. 358.

— *J. Infect. Dis.*, 1916, t. 19, p. 773.

— *J. Bact.*, 1918, t. 3, p. 253.

— *J. Inf. Dis.*, 1918, t. 23, p. 43.

MAC CONKEY. — *J. Hyg. Camb.*, 1905, t. 5, p. 333.

— *J. Hyg. Camb.*, 1906, t. 6, p. 385.

— *J. Hyg. Camb.*, 1909, t. 9, p. 86.

MACKIE. — *J. Path. Bact.*, 1913, t. 18, p. 137.

MACHERU (G.), MACHERU (A.), BOIVIN (A.) et MESROBEANU (L.). — Recherches sur l'antigène « résiduel » des colibacilles. (*C. R. Soc. Biol.*, 7 novembre 1935, t. 120, p. 1279.)

— Recherches sur l'endotoxine des colibacilles. (*C. R. Soc. Biol.*, 21 novembre 1935, t. 121, p. 172.)

— Recherches sur l'antigène somatique complet (antigène O) des colibacilles. (*Arc. Roum. de Path. expér. et de Microbiol.* (en français, Masson, éditeurs), mars 1937, t. 10, n° 1.)

MASSINI. — *Arch. Hyg. Berl.*, 1907, t. 61, p. 250.

PASTEAU. — Infections vésicales à colibacilles d'origine externe. (*Assoc. Franç. d'Urologie*, 1926.)

PIJPER (A.) et DAU (H.). — *Brit. Journ. exp. Path.*, 1930, t. 2, p. 112.

PETIT. — Les colibacilluries. (*Thèse Paris*, 1928.)

PHILIPPART et DE GRÈVE. — Les colibacilluries. (*Rapp. Soc. belge d'Urol.* 1926.)

POSNER et LEWIN. — Unter Suchungen uber die infection der Harnwege. (*Zentralblatt f. Krankh. d. Harn und Sexuelorg.* 1897, n° 7.)

- REBLAUD. — Des infections du rein et du bassinot consécutives à la compression de l'uretère par l'utérus gravide. (*Congr. fr. chir.*, 1892.)
- RENAULT (J.). — *Le Bacterium coli* dans l'infection urinaire. (*Thèse Paris*, 1893.)
- ROCH. — A propos de quelques observations de colibacillémies. (*Annales de Médecine*, t. 44, n° 3, octobre 1938.)
- STUART (C.-A.), BAKER (M.), ZIMMERMANN (A.), BROWN (C.) et STONE (C.). — Antigenic relationship of the coliform bacteria. (*J. Bact.*, juillet 1940, t. 40, pp. 101-141.)
- TOPLEY (W.) et AYRTON (J.). — *J. Hyg. Camb.*, 1924, t. 22, pp. 234-305.
- VINCENT (H.). — Sur le processus infectieux rénal dans la colibacillurie. (*C. R. Soc. Biol.*, 22 juillet 1922, p. 646.)
- Sur la pluralité des toxines du colibacille: bases expérimentales de la sérothérapie anticolibacillaire. (*C. R. Ac. Sciences*, juin 1925, t. 180.)
- Sur l'élimination urinaire du colibacille et sur son origine hématogène. (*C. R. Ac. Sciences*, 1925.)
- Nouvelles recherches sur la pathogénie de la colibacillurie. Action d'un sérum thérapeutique. (*C. R. Ac. Sciences*, 1925.)
- Sur la pathogénie et les conditions d'entretien de la colibacillurie. (*C. R. Ac. Sciences*, 1925.)
- Sur la sérothérapie anticolibacillaire. Résultats de son emploi dans les infections aiguës ou chroniques à colibacilles. (*C. R. Ac. des Sciences*, 13 août 1928.)
- Sérothérapie anticolibacillaire. (*C. R. Ac. de Médec.*, 27 novembre 1928, t. 100, p. 1232.)
- WEINBERG (M.) et PREVOST. — *Soc. Biol.*, 1921, t. 97, p. 164.
- WIDAL et BENARD (R.). — Pyélonéphrite descendante par

- septicémie colibacillaire. (*Journ. d'Urol. méd. et chir.*, 15 mars 1912, p. 317.)
- WIDAL et LEMIERRE. — Septicémies colibacillaires. (*Gaz. Hôp.*, 19 juillet 1904, t. 77, pp. 801-805.)
- Colibacillose. (*Nouveau traité de Médecine*, 1927, t. 3, p. 233.)
- WIDAL, LEMIERRE et BRODIN. — Quatre cas de septicémie colibacillaire. (*Soc. Méd. des Hôp.*, 2 juillet 1920, pp. 963-975.)
- WILSON (W.-J.). — Pleomorphism, as exhibited by bacteria grown in media containing Urea. (*Journ. of Pathology and Bacteriology*, 1906, t. 11, p. 393.)
- *J. Hyg. Camb.*, 1908, t. 8, p. 543.
- *J. Hyg. Camb.*, 1909, t. 9, p. 316.
- *J. Hyg. Camb.*, 1923, t. 21, p. 392.
- WINSLOW et BROOK. — *J. Bact.*, 1927, t. 13, p. 235.
- WINSLOW et COHEN. — *J. Inf. Dis.*, 1918, t. 23, p. 82.
- WINSLOW et DOLLOFF. — *J. Infect. Dis.*, 1922, t. 31, p. 302.
- WINSLOW et FALK. — *J. Bact.*, 1923, t. 8, p. 215.
- VOSGES et PROSKAUER. — *Z. Hyg. Infect.*, 1892, t. 28, p. 20.
- A System of Bacteriology. — Enteric Group. Vibrios. Pasteurella Medical Research' Council, 1929.
- Les infections colibacillaires. — *IV^e Congrès de la Société Internationale d'Urologie*, Madrid, 7-12 avril 1930.
- *Congrès de la colibacillose, des infections et intoxications d'origine intestinale*, Chatel-Guyon, 23-24 septembre 1934.
- 1^{er} Congrès International des microbiologistes de langue française, Paris, 1938.
- Rapport sur les antigènes somatiques et flagellaires des bactéries. (*Annales de l'Inst. Pasteur*, 1938, t. 61, p. 426.)

IMPRIMERIE R. FOULON
29, rue Deparcieux
